

# **Lokális és Szisztémás Infekció Kontroll a Nagyízületi Endoprotetikában**

PhD értekezés

**dr. Bálint Lehel**

Pécsi Tudományegyetem, Orvosegészségügyi Centrum  
Ortopédiai Klinika

**2004**

PhD Iskola Vezetője:

Prof. Dr. Nagy Judit

Programvezető:

Prof. Dr. Bellyei Árpád

Témavezető:

Dr. Szabó György

<b>1.1. TERÁPIÁS ÉS PREVENCIÓS LEHETŐSÉGEK.....</b>	<b>5</b>
1.1.1. Sebgyógyedést okozó kórokozók .....	5
1.1.2. A szisztémás antibiotikus profilaxis .....	5
1.1.3. A lokális antibiotikus profilaxis.....	7
1.1.3.1. A csontcement története.....	8
1.1.3.2. A csontcement kémiai és fizikai jellemzői .....	10
1.1.3.3. Polymerizáció és hőhatás .....	13
1.1.3.4. Antibiotikum kötődés a cementhez, antibiotikum kioldódás .....	15
1.1.3.5. A gentamycin farmakológiája .....	17
<b>1.2. VIZSGÁLATAINK CÉLJA .....</b>	<b>19</b>
<b>2. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK.....</b>	<b>21</b>
<b>2.1. IN VITRO ANTIBIOTIKUMSZINT MÉRÉSEK.....</b>	<b>21</b>
2.1.1. Gyári és saját előállítású antibiotikum tartalmú csontcement rövid távú vizsgálata.....	21
2.1.2. Az antibiotikum szintek biológiai mérése lemezöntéses módszerrel.....	21
Sematikus rajzon a Petri csésze a benne kialakult a standardoknak valamint a mérési mintának megfelelő gátlási zónákkal .....	23
2.1.3. Gyári és saját előállítású különböző típusú antibiotikum tartalmú csontcement hosszú távú vizsgálata .....	23
2.1.4. Preparálási technika hatása az antibiotikum kioldódási képességére .....	24
<b>2.2. IN VIVO ANTIBIOTIKUMSZINT MÉRÉSEK .....</b>	<b>25</b>
2.2.1. In vivo rövidtávú antibiotikum kibocsátás vizsgálata.....	25
2.2.1.1. Betegszelektálás .....	25
2.2.1.1. Műtéti technika .....	26
2.2.1.3. Minták gyűjtése és feldolgozása .....	26
2.2.2. In vivo hosszútávú antibiotikum kibocsátás vizsgálata .....	28
2.2.2.1. Betegszelektálás .....	28
2.2.2.2. Intraoperatív minták vizsgálata .....	28
2.2.3. Antibiotikus csontcement hosszútávú szisztémás hatásának in vivo vizsgálata .....	29
2.2.3.1. Revízióra kerülő betegek adatai .....	29
2.2.3.2. Minták gyűjtése és feldolgozása .....	29
2.2.4. Antibiotikum meghatározás allograft mintákból .....	30
2.2.4.1. Allograft minták gyűjtése.....	30
2.2.4.2. Allograft minták antibiotikum abszorpciójának mérése.....	30
<b>2.3. Klinikai infekciók és azok kontrollja az ortopédiában.....</b>	<b>31</b>
2.3.1. Klinikai infekció kontroll alkalmazása az ortopédiai gyakorlatban.....	31
2.3.1.1. A klinikai infekciókontroll során alkalmazott módszerek és felülvizsgálati módszerek..	31
2.3.2. A postoperatív láz jelentősége csípőprotézis beültetést követően .....	33
2.3.2.1. A felmérésben szereplő beteganyag.....	33
2.3.2.2. Perioperatív megfigyelés és dokumentáció .....	33
<b>3. EREDMÉNYEK.....</b>	<b>34</b>
<b>3.1. A csontcement antibiotikum emissziójának in vitro vizsgálata .....</b>	<b>34</b>
3.1.1. A gyári és saját előállítású antibiotikummal kevert csontcement rövidtávú hatása .....	34
3.1.2. A csontcement hosszútávú antibiotikum-emissziójának vizsgálata.....	36
3.1.3. Preparálási technika hatása az antibiotikum kioldódási képességére .....	38
<b>3.2. A csontcement antibiotikum emissziójának in vivo vizsgálata .....</b>	<b>40</b>
3.2.1. Az csontcement rövidtávú antibiotikum emissziójának in vivo vizsgálata.....	40
3.2.2. Az csontcement antibiotikum emissziójának hosszútávú in vivo vizsgálata .....	44

3.2.3. A csontcementben használt antibiotikum hosszútávú szisztémás hatásának in vivo vizsgálata ...	46
3.2.4. Allogén csont és ín transzplantátumok antibiotikum abszorpciója és leadása .....	46
<b>3.3. Klinikai infekciók és a kontroll lehetősége az ortopédiában.....</b>	<b>48</b>
3.3.1. Klinikai infekció kontroll hatásossága az ortopédiában .....	48
3.3.1.1. A klinikai infekciókontroll során alkalmazott módszerek hatása és az ezzel elért eredmények .....	48
3.3.2. Postoperatív láz csípőprotézis beültetést követően .....	50
3.3.2.1. A postoperatív láz felléptének ideje és hossza .....	51
3.3.2.2. Összefüggés a láz és az antibiotikum adása között .....	52
3.3.2.3. Összefüggés a láz és a sebfertőzés között .....	53
3.3.2.4. Összefüggés a láz és a vértransfusio között .....	54
 <b>4. MEGBESZÉLÉS .....</b>	<b>55</b>
 A tézis legfontosabb eredményei .....	70
Irodalomjegyzék .....	73
Köszönetnyilvánítás.....	79
Publikációs lista .....	80

## 1. BEVEZETÉS

Napjainkban egyre nagyobb a vázrendszeri, illetve ízületi megbetegedések tüneteivel orvosnál jelentkező betegek száma. Ma már évente kb. 1.000.000 nagyízületi endoprotézis beültetés történik a világon, jelentős részben cementezett technikával. Csakúgy, mint a legtöbb ortopédiai műtétnek, a nagyízületi endoprotetizálásnak is legsúlyosabb szövődménye a sebgennyedés, a szuppuráció. Mivel az ortopédiai műtétek zömében elektívek, és a páciensek nagy részében egyéb szempontból “egészséges”, általában jó általános állapotú egyének, lehetőség van gondos preoperatív felkészülésre, s ebből következik, hogy a legkézenfekvőbb védekezés a fertőzés megelőzése.

A fejlettebb országokban elterjedtebb egyszer használatos műszerek, laminar air flow, korszerűbb zsiliprendszerek ideálisabb műtési környezetet teremtenek. Hazánkban ezen lehetőségek napjainkban még mindig meglehetősen kevés műtőben állnak rendelkezésre, így különösen nagy szerep jut az infekciók kialakulásának megelőzésében a gyógyszeres prevenciónak, az antibiotikumok alkalmazásának, a fertőzéskontroll betartásának.

Dolgozatomban áttekintem a nagyízületi endoprotetizálások antibiotikus védelmének lehetőségeit, és ismertetem saját kísérleteimet, melyek során az antibiotikum csontcementhez kötődését, illetve abból történő kioldódását vizsgáltam mind in vitro, mind pedig in vivo. Ezen túlmenően a Pécsi Tudományegyetem Orvosegészségügyi Centrum Általános Orvosi Kar Ortopédiai Klinikán történt protézis-beültetések epidemiológiai, infektológiai adatait analízálom eredményeim tükrében.

## **1.1. TERÁPIÁS ÉS PREVENCIÓS LEHETŐSÉGEK**

### **1.1.1. Sebgyógyulást okozó kórokozók**

Az ortopédiában gyakrabban Gram pozitív kórokozók: *Staphylococcus aureus*, a koaguláz-negatív *Staphylococcusok*, *Streptococcusok*, *Pneumococcusok*, *Enterococcusok* a felelősek az infekciókért; kevésbé gyakori a Gram negatív fertőződés: *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella* és egyéb törzsek által<sup>1-3</sup>. Az anaerob ágensek, vagy gombák által okozott infekció ritkaság számba megy.

### **1.1.2. A szisztémás antibiotikus profilaxis**

Az infekciók megelőzése céljából lehetőség van antibiotikum szisztémás preventív célú alkalmazására. Ennek eredményeképpen a feltételezett pathogén kórokozók elpusztulnak az infekció manifesztálódása előtt <sup>2</sup>. Ezt nevezzük szisztémás antibiotikus profilaxisnak. Azon műtéteknél szükséges antibiotikus védelem, melyeknél nagy szövettronszolódásra, elhúzódó lefolyásra és/vagy idegen anyag beültetésére kell számítani. A PTE Ortopédiai Klinika gyakorlatában a nagyízületi protézis beültetések, az implantátum behelyezésével járó gerinc műtétek, egyes osteotomiák (hosszú csöves csontokon végzett, instrumentáriummal rögzített osteotomiák), mélyfagyasztott csontbankból származó allogén csontszövet beültetésével járó műtétek, reoperációk (revíziós arthroplastikák) és rossz immunstátuszú betegek esetén alkalmazunk rutinszerűen szisztémás antibiotikum profilaxist. Tiszta területeken végzett, rövid, kis szövetsértéssel járó műtétek esetén nem szükséges az antibiotikus védelem, hiszen ilyenkor a káros mellékhatások miatt a risk/benefit arány eltolódik <sup>4</sup>. Az antibiotikum tudvalevőleg megbontja a szervezet kommensális baktériumflóráját, fokozódik a baktériumok rezisztenciája, toxikus

mellékhatások jelentkezhettek, növekszik a kezelés költsége, tüneteket fedhet el, hamis biztonságérzetet ad.

Felmerül a kérdés, hogy milyen antibiotikumot adjunk a perioperatív szakban. Eddig még nem rendelkezünk olyan antibiotikummal, vagy antibiotikum kombinációval, ami képes lenne megvédeni az operált betegeket mindenfajta exogén és endogén fertőződéssel szemben.

Az ortopédiában leggyakrabban előforduló kórokozók antibiotikumra való érzékenysége, gazdaságossági és egyéb szempontok alapján kialakult egy világszerte alkalmazott antibiotikum politika, mely szerint a cefalosporinok a legkedveltebb antibakteriális szerek az antibiotikus szisztémás profilaxis alkalmazása során <sup>5</sup>.

A cefalosporinok közül npjainkban leggyakrabban a második generációs készítmények a legnépszerűbbek, tekintettel arra, hogy a posztoperatív infekciók létrejöttében 90 %-os gyakoriságban a staphylococcusok a felelős kórokozók. Az utóbbi évtizedben az egydózisú preventív antibiotikus profilaxis elterjedésével egyre többen tartják hatékonyabbnak és gazdaságosabbnak a III. generációs cefotaximot, vagy ceftriaxont <sup>6;7</sup>. A PTE OEC ÁOK Ortopédiai Klinikáján az utóbbi 10 évben cefuroxim, ill. cefamandol volt, jelenleg cefotaxim használatos szisztémás antibiotikus profilaxisként.

A gyógyszeradagolás időtartamát tekintve is többféle álláspont ismert a nemzetközi irodalomban.

*Preventív -„egy dózis”- antibiotikus profilaxis (single-dose prophylaxis):* a műtétet megelőzően annyi idővel (általában 30-60 perccel korábban) adható egy egyszeri dózis, hogy az operálandó terület szöveteiben megfelelő koncentrációban (MIC feletti koncentrációban) jelen legyen az antibiotikum, amitől a védelmet várjuk <sup>4;7</sup>.

*Perioperatív antibiotikus profilaxis (multiple-dose prophylaxis):* a műtét előtti egyszeri dózist nem tartjuk elégségesnek és a műtétet követően még 24 - 48 órán át

antibiotikum adást végzünk az alkalmazott antibiotikum farmakokinetikájának megfelelő adagolás szerint <sup>4</sup>

Mindkét módszer alkalmazása esetén a légcélravezetőbb adagolási formula az intravénás injekció. A 48 óránál hosszabb, elnyújtottabb antibiotikum adás már a prolongált antibiotikus profilaxis vagy perioperatív antibiotikus terápia, és nem tartozik szorosan a profilaxis tárgykörébe. Az egyszeri adagolás előnyei, hogy biztonságos, kevesebb a mellékhatás, a szuperinfekció esélye minimális, kevesebb a személyzet munkája és költségkímélő. A szisztémás antibiotikus profilaxis alkalmazása a fent leírtak értelmében nem egységes. Intézetenként az ortopéd sebészek más-más módszert helyeznek előtérbe, különböző készítményeket használnak.

A PTE Ortopédiai Klinikán perioperatív multiple-dose prophylaxist végzünk. A kiválasztott antibiotikumot a műtét kezdete előtt kb. 30 perccel, de legkésőbb az anesztézia bevezetésekor kerül beadásra intravénásan. A műtétet követő 24 órában a szer farmakokinetikájának megfelelő gyakoriságban ismételjük az antibiotikum adását.

### **1.1.3. A lokális antibiotikus profilaxis**

Az ortopédiai gyakorlatban néhány évtizede újdonságként jelent meg a lokális antibiotikus védelem lehetősége, amelynek gyakorlata főként tapasztalati elveken nyugszik. Az antibiotikus öblítések kapcsán az öblítőfolyadék mechanikus szerepén túlmenően a mosófolyadékból az antibiotikumok a szövetek, implantátumok felszínén elhelyezkedő baktériumokat is képesek előltni <sup>1;8</sup>. A lokális antibiotikus profilaxisra legnagyobb szükség olyan helyeken van, amely a szisztémás profilaxis számára nem hozzáférhető, vagyis ahol a területnek csökkent a vérkeringése, és élő lágyrészbtorítást sem kaphat, ezáltal védekező mechanizmusa gyakorlatilag nincs. Pl. csípőprotézis

esetén a beültetett implantatum felülete a fej alatt, a fej és a nyak találkozási felszínén. Előnye még ennek a módszernek, hogy a helyileg használt antibiotikum csak az alkalmazási területen fejti ki hatását, alkalmazott koncentrációjának töredéke jelenik meg a szisztémás keringésben <sup>9;10</sup> Jensen és mtsai 1939-ben publikálták először, hogy a lokálisan használt szulfonamid a sebinfekciók arányát 27 %-ról 5%-ra redukálta nyílt törések esetén. 1970-ben Buchholtz és Engelbrecht bizonyította azt a ma már sokak által ismert tényt, hogy ha por konzisztenciájú antibiotikumot keverünk szintén por állagú csontcementhez, akkor a cement megszilárdulása után abból az antibiotikum képes kijutni, ezáltal olyan felületek antibiotikus védelmét ellátva, amely addig gyakorlatilag elképzelhetetlen volt <sup>8</sup>. Ezt a felfedezést először csípőízületi protézisműtéteknél használták eredményesen, majd később ezt kiterjesztve chronicus infekciók kezelésére is alkalmasnak találták <sup>11;12</sup>.

A védekezés ezen formájához szelektálni szükséges az antibiotikumok között több különböző szempont szerint: ne befolyásolja a csontcement mechanikai tulajdonságait, hozzáférhető legyen por formában, vízoldékony legyen, valamint fontos a hőstabilitása, mivel a cement kötési folyamata exoterm reakcióval jár, ezért szükséges, hogy az antibiotikum kibírja a csontcement magas kötési hőmérsékletét (ez akár a 100°C-ot is meghaladhatja). Ezen kritériumok alapján a csontcementhez való hozzákeveréshez csak néhány fajta antibiotikum jöhet szóba; aminoglkozidok: gentamycin, oxacillin, tobramicin, vankomicin (utóbbi kettő elsősorban Észak-Amerikában használatos), clindamicin, erythromicin illetve a cefalosporinok: cefazolin, cefuroxim, cefamandol <sup>3</sup>.

#### *1.1.3.1. A csontcement története*

A csontcement kitölti a teret a csont és a mesterséges ízületpótló anyag között, s ezáltal, még ha kifejezetten szilárd és kemény jellemzőkkel is rendelkezik, mintegy



párnaként funkcionál, s a protézisről egyenletesen eloszlalt erőt ad át a csontoknak. Jelenleg a piacon kapható minden csontcement kémiaiilag ugyanazon az alapvegyületen alapul: a methyl-methacrylat-on (MMA). Kémiaiilag ez a methacrylsav észtere, melyet már a XX. század elejétől intenzíven kutattak a laborokban. Még ezt megelőzően a XIX. században fedezték fel az akrilsavat - `acide acrylique`. A kifejezés a latin acreolan szóból ered, mely ecetet jelent és az anyag intenzív, penetráló szagára utal. 1928-ban Otto Röhm megalapította az első vállalatot, mely a MMA polymerizációjával foglalkozott és már 1940-ben kommercionálisan elérhető volt a Plexiglas<sup>TM</sup>-t. 1936-ban a Kulzer néven futó vállalat alkalmazta először együtt a polymethylmethacrylát-ból (PMMA) készült port/reszeléket és a folyékony monomert (MMA), melyek benzoyl peroxid (BPO) jelenlétében kb. 100°C kötési hőmérséklet mellett megszilárdultak. Ezzel a módszerrel már 1941-ben koponyacsont hiányok pótlását végezték embereken. 1943-ban Degussa és Kulzer bevezették a terciar aromás aminokat mint co-iniciátorokat, mellyel a polymerizációs folyamat már szobahőmérsékleten is végbement. Ez a módszer megfelel a mai napig használt csontcement kémiai előállításának, és ekkorra tehetjük a PMMA csontcement születését is.

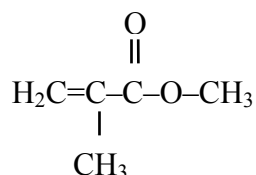
A II. világháború után (mint sok más német szabadalmat) a methacryláttal kapcsolatos szabadalmakat is a győztes hatalmak szerezték meg és a PMMA csontcementek kifejlesztése több országban is egyidőben megindult. Ezen munkák eredményei a ma is a piacon megtalálható cementek, mint pl. a CMW, a Palacos R vagy a Simplex P.

A Judet fivérek 1956-ban először használták a csontcementet az arthroplastikában, bár gyorsan kiderült, hogy a tiszta PMMA (Plexiglas) protézisek nem felelnek meg a testbe való beépülésnek. Ezt követően 1958-ban Sir John Charnley volt az aki sikeresen ültetett be femurfej protézist auto-polymerizálódó PMMA segítségével, és ezzel egy teljesen új sebészeti technikát alapított meg<sup>13</sup>.

Számos újítás mellett egy további fontos és áttörő lépés volt, amikor a hatvanas évek végén Buchholz és a Kulzer vállalat együttműködésének eredményeképpen megjelentek az első antibiotikummal kevert csontcementek <sup>8</sup>. A tanulmányok jó eredményeket mutattak, és megszületett az első piacon is elérhető antibiotikum tartalmú csontcement a Refobacin-Palacos R. Egy 2000-ben készült felmérésben már negyven felett volt a piacon kapható, különböző gyártmányú csontcementek száma, melyek közel fele gyárilag hozzáadott antibiotikumot tartalmazott.

#### *1.1.3.2. A csontcement kémiai és fizikai jellemzői*

#### **1. Ábra: A Methyl-methakrilát –MMA -kémiai szerkezete és tulajdonságai**

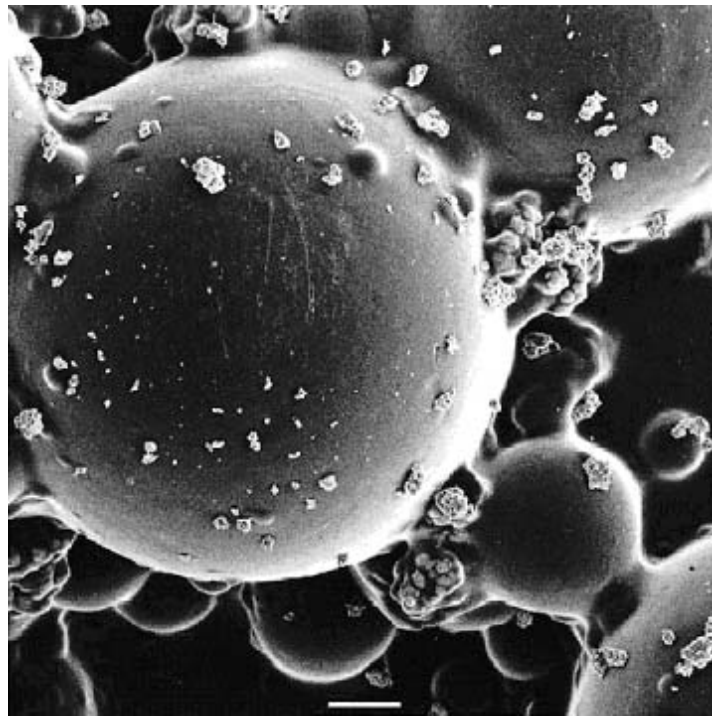


- Metakrylsav észtere, színtelen, intenzív szagú folyadék
- Általában hidrokinonnal, vagy annak deriváltjával stabilizált
- A C=C kettős kötéssel polymerizálható
- Forráspontja: 100°C
- Sűrűsége: 0.94g/cm<sup>3</sup>
- Mólsúly: 100g/mol

A methacrylát legfontosabb funkcionális csoportja a C=C kettős kötés. A reakcióképes csoport ellenére a monomerek nem tudnak önmagukban gyors polymerizáción átmenni, ebben az esetben a folyamat túl sok időt igényelne, a közben létrejövő zsugorodás túlságosan nagy lenne, valamint a reakció eredményeképpen képződő hő kontrollálhatatlanná válna. Ilyen esetben akár 20%-os is lehet a zsugorodás (11 monomerből 800cm<sup>3</sup> polymer keletkezik), a hőmérséklet pedig messze meghaladhatja a 100°C-ot, ahol a monomer már forrásnak indul. Mindezek miatt a jelenleg használatos csontcementek ún. kétfázisos csontcementek. Az egyik fázis az a

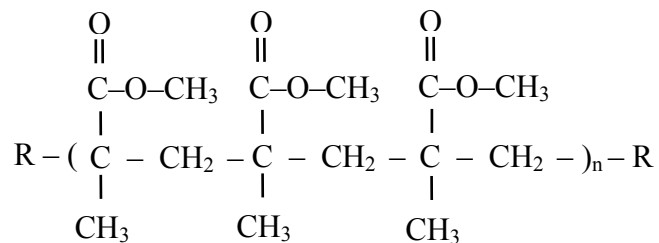
már pre-polymerizált MMA, melyet jól hűthető forralóedényekben készítenek és az így készített polymerek 1-125 $\mu$ m átmérőjű golyócskák, s jól oldódnak a monomer MMA-ban. Ezen kétfázisos technika használatával a zsugorodás és a hőtermelés is nagyfokban csökkenthető (2. Ábra). Egyes felmérések a jelenleg használt csontcementeknél (Palacos) mintegy 3%-os zsugorodást találtak<sup>14</sup>, mely nem jelent hátrányt, amennyiben a polimerizáció a protézis felől folyik a csont irányába, hiszen a csont revascularizációja, ill. az új csont benövése gyorsan megtörténik.

**2. Ábra: Scanning elektronmikroszkópos kép a Palamed csontcementről**



Jól láthatóak a különböző átmérőjű polymerszemcsék, melyek a polymerizáció során egymáshoz kapcsolódnak. A fehér vonal 10 $\mu$ m-nek felel meg.<sup>15</sup>

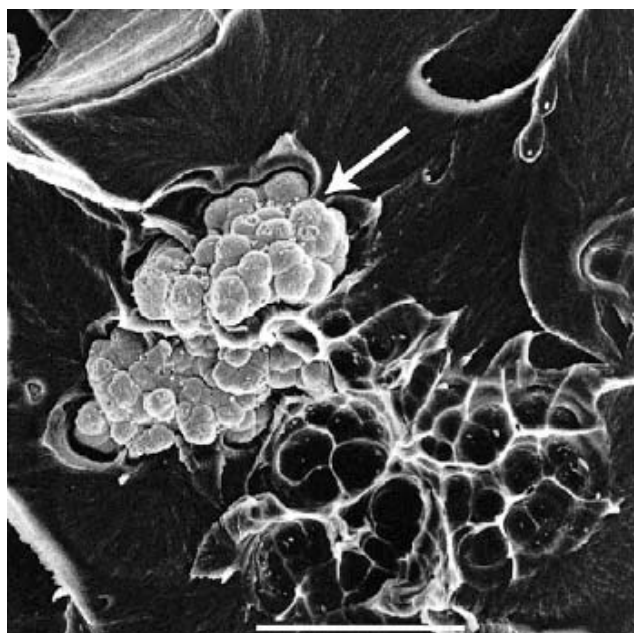
### 3. Ábra: A polymethylmethakrilát szerkezete és tulajdonságai



- Oldhatóság: monomerben (MMA)
- Sűrűség: 1.18g/cm<sup>3</sup>
- Mólsúly: 800.000 Da

A jelenleg kereskedelemben kapható csontcementek polymer komponense általában a PMMA mellett további adalékanyagokat is tartalmaz: dibenzol peroxid (a polymerizáció iniciátora), sugárelnyelő anyagot (cirkónium dioxid vagy bárium szulfát), ill. antibiotikumot, egyes esetekben színezéket (pl. klorofilt)(4. Ábra).

### 4. Ábra: Scanning elektronmikroszkópos kép a Palacos csontcementről



Jól megfigyelhető a polymertől valamelyest különálló cirkónium-dioxide (sugárelnyelő) partikulum (ld. nyíl). A fehér vonal 10 $\mu$ m-nek felel meg<sup>15</sup>.

A folyékony komponens általában az MMA-t jelenti, és egyes esetekben további akrilsav észtereket, esetleg metakril savat, stabilizátort. A ma forgalomban lévő csontcementek összetételét a 1. Táblázat mutatja be.

**1. Táblázat: A kommercionálisan elérhető csontcementek általános összetétele**

Szilárd fázis	Folyadék fázis
Polymer (PMMA)	Monomer (MMA)
Sugárelnyelő anyag Cirkónium dioxid, bárium szulfát	---
---	Stabilizátor, gyökfogó Hidrokinon, aszkorbinsav
Festék- pl. klorofil	Festék- pl. klorofil
Antibiotikum	---

*1.1.3.3. Polymerizáció és hőhatás*

Amikor a polymert hozzáadjuk a monomerhez egy alapvetően alacsony viszkozitású folyadékot kapunk, mely idővel egyre viszkózusabbá válik, s végül a massa egy teljesen szilárd mátrixsá keményedik. Ez a folyamat négy fő részre osztható:

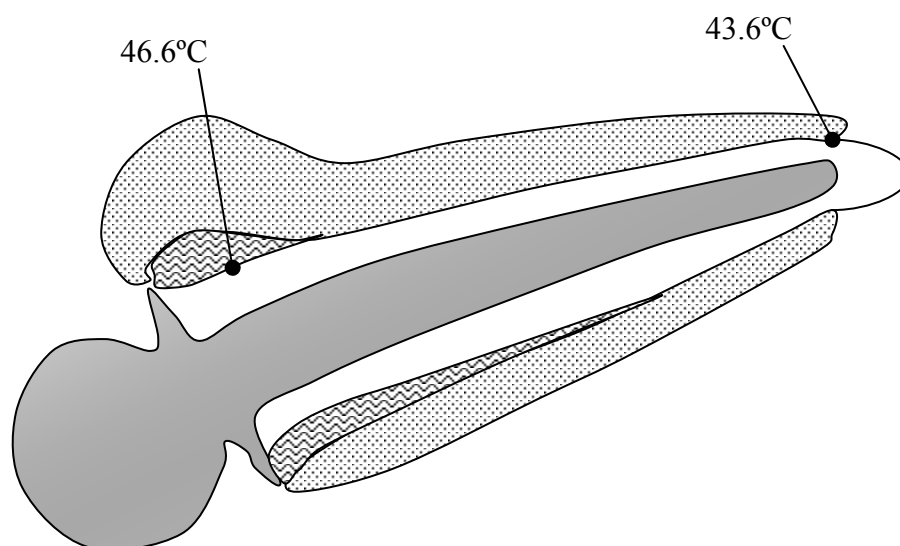
1. keverési fázis: ekkor még egy erősen folyékony masszában igen lassan kezdődnek el az első kémiai reakciók;
2. várakozási fázis: a massa kissé ragadóssá válik, nő a viszkozitás, a polymerizáció megindul, a polymer láncok miatt már kevésbé folyékony;
3. munkafázis: amikor a cementet a protézis behelyezésére kell használni, ekkor tovább nőnek a láncok, a viszkozitás emelkedik és hő termel a massa;

4. szilárdulási fázis: amikor a láncnövekedés megáll, nem formálható többé az anyag, a cement teljesen megkeményedik és eléri a maximum hőmérsékletet.

A legtöbb csontcementben a keverési arány 2-3 egységnyi polymer az 1 egységnyi monomerhez. Ezzel az aránnyal lehet leginkább csökkenteni a hőtermelést és a polymer zsugorodását.

A viszkozitás növekedésével a hőmérséklete is nő a polymernek, hiszen 52 kJ energiát ad le molonként a MMA a polymerizációs reakciója során. Sokáig ezt a rövid ideig fennálló magas hőmérsékletű hatást tartották a protézis kilazulások elsődleges okának <sup>16</sup>. Az in vitro mérésekkel szemben azonban a klinikai mérések során csak mintegy 43-46°C-os hőmérsékletet találtak a csont és a csontcement határán (3. Ábra), mely nem indokolná a hőhatás okozta intenzív csontnekrózist <sup>17</sup>. Ennek magyarázata, hogy élőben csak mintegy 2-3 mm-es csontcement réteggel kell számolni, melynek hűtését egyrészt a protézis hővezető képessége, másrészt pedig az élő szövet véráramlással növelt hővezetése biztosítja. Felmerült a kérdés, vajon a protézis hűtése vagy annak melegítése segíthet-e a protézis stabilitásában. Itt több megfontolást is figyelembe kell venni. Amikor hűtjük a protézist, a csontcement polymerizációja a protézis felől folyik a csont felé, s így a protézis cement határon fog leginkább zsugorodni a cement, ezzel növelve a kilazulás esélyeit. Amennyiben melegítjük a protézist (50°C fölé), a protézis elveszti hővezető képességét, a polymerizáció éppen ellenkező irányba, a csont felől a protézis irányába folyik, a szilárdulás során keletkező hő szignifikánsan megemelkedik, ezzel előidézve a csont hő okozta nekrozisát. A profilaxis szempontjából az antibiotikumokra gyakorolt hőhatás a legfontosabb szempont. Mai elképzelésünk szerint a protézis testhőmérsékletre való felmelegítése a legideálisabb, mivel ekkor a zsugorodás okozta esetleges fissurák elkerülhetőek a cement-protézis határon, ugyanakkor a protézis hővezető kapacitása még nagyrészt megmarad <sup>18</sup>.

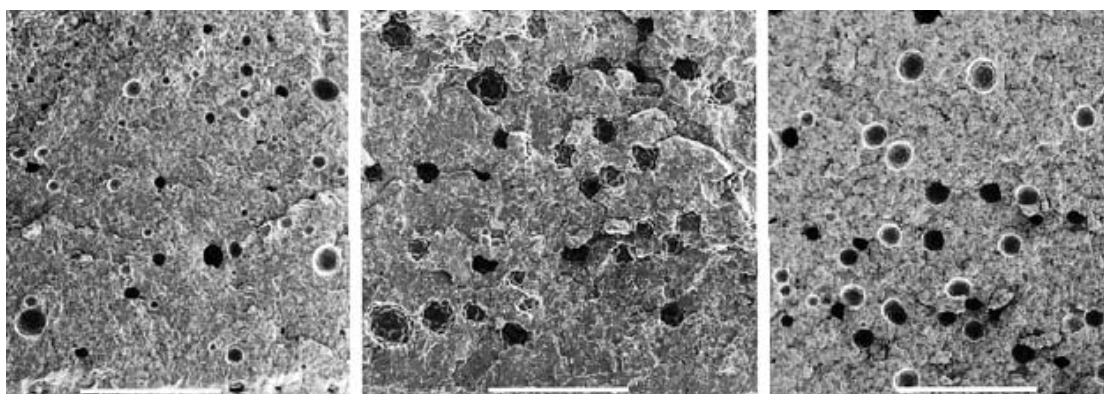
**5. Ábra: A csontcement szilárdulásakor keletkező hő eloszlása a cement-csont határon in vivo mérések szerint Biehl vizsgálatai alapján**<sup>19</sup>



*1.1.3.4. Antibiotikum kötődés a cementhez, antibiotikum kioldódás*

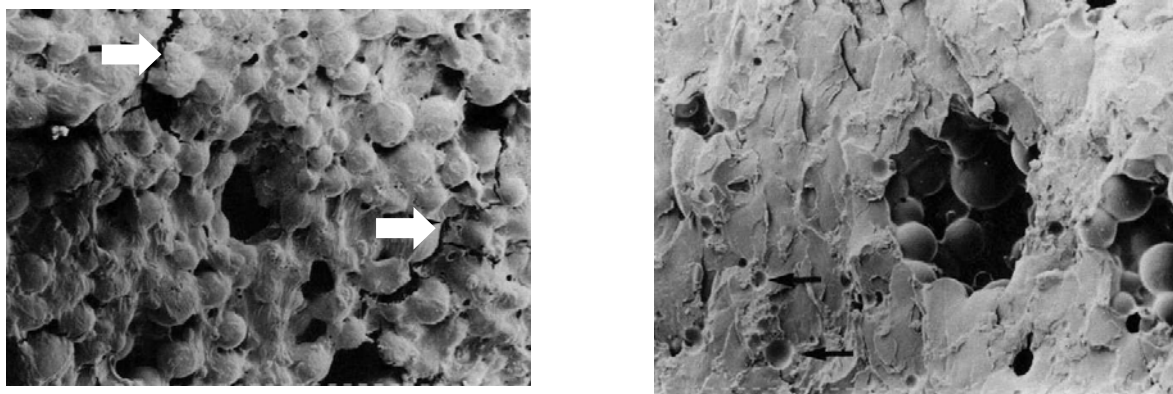
A kétkomponensű csontcementek esetén az antibiotikumokat vagy gyárilag a szilárd komponenshez keverve találjuk, vagy pedig a műtőben történik azok kézi hozzáadása a csontcement két komponensének összekeverése előtt. Baker elektronmikroszkópos felvételekkel bizonyította, hogy a cement szilárdulás utáni szerkezete apró pórusokkal teli (6-7. Ábra)<sup>20</sup>.

**6. Ábra: Scanning elektronmikroszkópos felvételek frissen tört csontcement felületeiről**



Baloldalon CMW, középen Palamed, jobb oldalon pedig Palacos típusú csontcement látható. A fehér vonal 1mm-nek felel meg <sup>15</sup>.

### 7. Ábra: Csontcement scanning elektronmikroszkópos felvételek



Jól láthatók a mikrorepedések, üregek és a gentamicint tartalmazó mélyedések valamint hólyagocskák (nyilak) <sup>20</sup>.

A kötődés pontos mechanizmusáról biztos információval nem rendelkezünk, feltételezhetően a cement egy szivacshoz hasonlóan, mechanikus kapcsolattal tartja magában az antibiotikumot. Valószínűleg a beültetés után a környezetében található nedvesség hatására diffúzióval oldódik ki belőle az antibiotikum, amelynek mechanizmusával az irodalomban számos közlemény foglalkozott. Ezzel párhuzamosan olyan módszereket próbáltak találni (centrifugálás, vákuumban keverés), amelyek növelik az antibiotikumot tartalmazó cement szilárdságát és javítják egyéb mechanikai tulajdonságait<sup>10;20-22</sup>.

A jelenlegi ismereteink alapján a csontcementből történő antibiotikum felszabadulás történhet egyrészt a felszínről, másrészt a pórusokon keresztül a cement matrixából, harmadrészt diffúzióval a mátrix belsejéből a cement állományán keresztül.

Az in vivo elúciós tanulmányokat injekcióval bejuttatott, gentamicinnel töltött vékony cementrudakkal végezték. Az első csoportban felhasznált cementshengerek 0.5g -, a másodikban 1.5g gentamicint tartalmaztak. A rudakat birkák subcostalis



régiójába juttatták 3 hónapra, majd az állatokon laboratóriumi és pathológiai vizsgálat történt.

Az eredmények azt mutatták, hogy a több gentamicint tartalmazó cement szignifikánsan több antibiotikumot adott le. Ennek háttérében az állt, hogy a több gentamicin adott mennyiségű cementben több mikrorepedést és üreget hozott létre, amiből aztán több antibiotikum szabadult fel<sup>20</sup>.

In vitro vizsgálták a cement átjárhatóságát, hogy megállapítsák, melyik mechanizmus játszik elsősorban szerepet az antibiotikum kibocsátásban: 0.8mm vastag gentamicin nem tartalmazó PMMA lemezekre (disk) metilénkéket illetve gentamicint helyeztek. 9 hónap alatt sem a gentamicin, sem a metilénkék nem diffundált át a disken, a törési felszín nem volt festett, valamint diffúziós frontvonal sem látszott. Ennek megfelelően azt a fontos következtetést lehetett levonni, hogy a gentamicin valószínűleg kizárólag az apró, barlangszerű mélyedésekből távozik, a mátrixon keresztül való diffúzió jelentősége elhanyagolható. Eszerint a cementpreparálási módszerek (centrifugálás, vákuumban keverés), amelyek az üregek, repedések számát csökkentik – rontják az antibiotikum felszabadulást<sup>20;22</sup>.

Számos eltérő adat látott napvilágot különböző antibiotikumok emissziós időtartamára vonatkozóan is, mely tovább bonyolítja a képet. Mivel klinikánkon szinte kizárólag gentamicint használunk a lokális antibiotikus profilaxisra, munkámban elsősorban ennek tulajdonságait vizsgáltam.

#### *1.1.3.5. A gentamicin farmakológiája*

A gentamicin aminoglikozid típusú széles spektrumú antibiotikum, amely a baktériumok fehérjeszintézisében okozott hiba révén gátolja az érzékeny mikrobák szaporodását. Alkalmazása utáni szakaszban is tartósan fennálló hatást mutat. Hatékony más antibiotikumokra rezisztens Gram-negatív és Gram-pozitív kórokozókkal szemben is.

Általában igen érzékenyek az *E. coli*, *Proteus*, *Shigella*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Aerobacter*, *Pseudomonas*, *Providencia*, *Haemophilus*, *Gonococcus*, és az orthopediában legnagyobb jelentőséggel rendelkező *Staphylococcus* törzsek, beleértve a penicillin-rezisztens és penicillináz-termelő törzseket is. *Im.* és *iv.* is alkalmazható. (Orálisan alkalmazva nem szívódik fel.) Plazma-eliminációs félideje kb. 2 óra, nem metabolizálódik, kiválasztása elsősorban a vesén át, glomerulus-filtráció révén, mikrobiológiailag aktív formában történik, a normál bélflórát így nem befolyásolja. A kórházi törzsekkel szembeni hatásossága és ezeknek a törzseknek a gentamicinnel szembeni alacsony rezisztenciája miatt különösen alkalmas a iatrogén, nozokomiális fertőzésekben.

Kereskedelmi forgalomban 40 mg, ill. 80 mg gentamycinum (szulfátsó formájában) vizes oldatban, valamint 1,48g-os porampullás változatban (1g gentamycinum sulfuricum bázist tartalmaz) kapható. Ez utóbbi jelentősége különösen nagy az ortopédiai lokális profilaktikus kezelésben.

A szérum-gentamicin koncentráció ellenőrzése bizonyos súlyos esetekben szükséges lehet, mivel a gentamicin terápiás szélessége szűknek mondható, s a monitorozás során mért csúcskoncentráció (6-10 µg/ml) mutatja, hogy a gentamicin szintje a terápiás koncentráció határok között mozog-e (minimális inhibíciós koncentráció: 1 µg/ml).

Mint az aminoglikozid antibiotikumok általában, a gentamicin is bizonyos feltételek között ototoxikus és/vagy nephrotoxikus hatást mutathat, bár egyes szerzők szerint lokális antibiotikus profilaxis céljára alkalmazva a szisztémás mellékhatásoktól nem kell tartani.

## 1.2. VIZSGÁLATAINK CÉLJA

Kísérleteink során az orthopédiában profilaktikus célból használt antibiotikumokat vizsgáltuk, s arra voltunk kíváncsiak, hogy vajon a klinikánkon alkalmazott módszerrel milyen antibiotikus körülményeket teremtünk az operált területekben.

1. Célunk volt kidolgozni egy standard, reprodukálható, in vitro vizsgálómódszert, mellyel képesek vagyunk különböző csontcementek és antibiotikumok kioldódási tulajdonságait vizsgálni. Ezen vizsgáló módszer ellentétben más precíziós in vitro detektáló módszerekkel (pl. HPLC, FPIA stb.), nem a koncentrációk csupán számadatokkal jellemzett értékeit adja meg, hanem a „biológiailag aktív” kiáramlott antibiotikum mennyiségére is utal. Ebben a tekintetben nagyon eltérő eredmények láttak korábban napvilágot. Az eltérések egyik legvalószínűbb oka lehet a vizsgáló módszerek különbözősége és pontatlansága, ezért ki szerettünk volna alakítani egy egyszerű, pontos, reprodukálható metodikát.
2. Ezen vizsgálómódszer alkalmazásával választ akartunk kapni arra a kérdésre is, hogy az antibiotikum tartalmú csontcement képes-e hosszabb idővel az összekeverést követően is antibiotikumot kibocsátani, s ha igen annak lehet-e therápiás jelentősége.
3. Az európai gyakorlatban és a PTE OEC Ortopédiai Klinikán is leggyakrabban alkalmazott antibiotikum-csontcement komplex gentamicint tartalmaz gyárilag, illetve közvetlenül a műtét folyamán manuális technikával hozzáadott módon. Célunk volt e két preparálási módozat miatt esetlegesen kialakuló kioldódási tulajdonságok különbözőségeinek összehasonlítása. Vizsgáltuk, hogy a két különböző keverési technikával előállított

antibiotikum-csontcement komplexből történő antibiotikum kiáramlás között van-e szignifikáns mennyiségbeli eltérés.

4. In vitro vizsgálatok mellett azt is szeretnénk volna megvizsgálni, hogy vajon mennyire felelnek meg a laboratóriumi adatok az in vivo talált adatokkal, s a betegekben milyen antibiotikum szint változásokkal kell számolni az ortopédiai műtéteket követően a közvetlen posztoperatív szakban.
5. Ugyancsak kíváncsiak voltunk az évekkel későbbi lokális antibiotikus profilaktikus hatás esetleges jelenlétére is.
6. Mivel antibiotikum tartalmú áztató oldatot, mint lokális profilaktikus módszer egy fajtáját rutinszerűen használjuk egyes allogén szövettranszplantáció esetén is, arra is kíváncsiak voltunk, vajon az egyes mélyfagyasztott allogén szövettranszplantátumok milyen antibiotikus felvételi és leadási jellemzőkkel rendelkeznek az olvasztásra használt áztatófolyadékból.
7. A klinikánkon rutinszerűen működő prevenciós eljárásokat jobban tudatosítva megpróbáltunk megalapozni egy jól működő fertőzéskontrollt illetve meghatározni
  - a. egyes fertőzési mutatók relevanciáját prospektív és retrospektív módszerek használatával
  - b. láz esetleges prediktív értékét az infekciók kialakulásában.

## **2. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK**

### **2.1. IN VITRO ANTIBIOTIKUMSZINT MÉRÉSEK**

#### **2.1.1. Gyári és saját előállítású antibiotikum tartalmú csontcement rövid távú vizsgálata**

A standard vizsgáló módszer kidolgozásához a klinikánkon a kísérletek folytatásakor használt csontcement típust választottuk. Mivel e csontcementből rendelkezünk gyárilag hozzáadott antibiotikum tartalmúval is, ezért kézenfekvő volt, az összehasonlítás az általunk hozzákevert, és a gyárilag elkészített csontcement-antibiotikum komplex között.

Kísérletsorozatunkban Orthofix® (M.I.L., Limoges, Cedex 9., France) csontcementet vizsgáltunk gyárilag hozzáadott Gentamicinnel (OG), és az Ortopédiai Klinikán steril körülmények között hozzákevert Gentamicinum sulfuricum-al (O+G). Kontrollként antibiotikum mentes Orthofix® típusú csontcementet használtunk (K), illetve Palacos® R (Heraeus Kulzer GmbH, Kulzer Div. Wehrheim, Germany) típusú csontcementet, általunk hozzáadott Gentamicinum sulfuricum-mal (P+G).

A nagyízületi protézis implantációk során, gyakorlati felhasználásának megfelelően a csontcement két komponensének műtéti környezetben történt összekeverésekor (40 g por és 20 ml folyadék), azokhoz 1,48 g por konzisztenciájú (1 g Gentamicinum sulfuricum-ot tartalmazó) antibiotikumot adtunk (P+G,O+G).

#### **2.1.2. Az antibiotikum szintek biológiai mérése lemezöntéses módszerrel**

A műtétek során, steril körülmények között minden mintából egyenként 20 mm átmérőjű, 6 mm magasságú korongot készítettünk. A korongokhoz, steril üvegtartályban, egyenként 10 ml 0.9%-os NaCl oldatot öntöttünk, majd azokat 37°C-ra beállított termosztátba helyeztük. Vizsgálati minta vételének céljából 24 óra

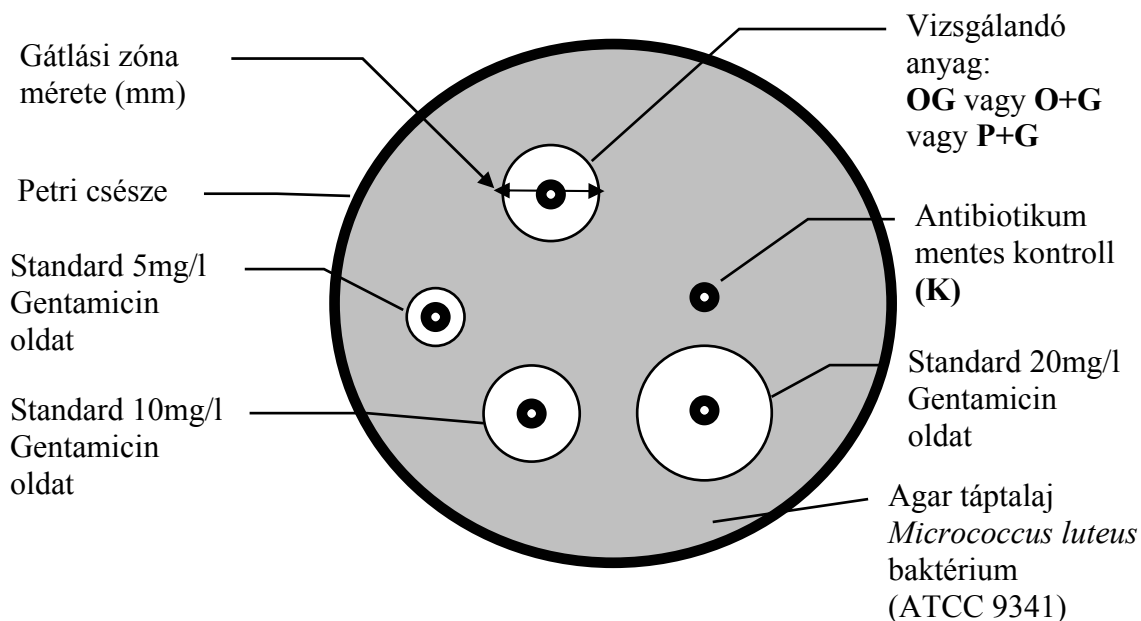
elteltével a sóoldatot leöntöttük a tartályokról, és az így kapott felülúszókat steril kémcsövekben, mélyhűtőben tároltuk  $-18^{\circ}\text{C}$ -on. A tartályokat, benne a csontcement korongokkal újra 10 ml friss fiziológiás sóoldattal töltöttük fel, és visszahelyeztük a termosztátba  $37^{\circ}\text{C}$ -ra. Ezt a 24 órás ciklust 8 napon át folytattuk, majd a mintákat mélyfagyasztóban tároltuk.

A felolvasztott mintákat mikrobiológiai lemezöntéses módszerrel vizsgáltuk. 90 mm átmérőjű üveg Petri csészébe 40 ml Müller-Hinton táptalajt mértünk. A még folyékony agarba 500  $\mu\text{l}$  *Micrococcus luteus* (ATCC 9341) 14 órás húsleves tenyészetet (1.000.000/ml) egyenletesen belekevertük. Dermedés előtt az agarba 8 mm átmérőjű fémtuskókat helyeztünk. A táptalaj megszilárdulása után a tuskókat eltávolítottuk, 2 csepp agarral az aljzatot zártuk.

A mintáinkból 100-100  $\mu\text{l}$ -t injektáltunk a táptalajokban létrejött lyukakba, majd a táptalajt  $30^{\circ}\text{C}$ -on inkubáltuk. A gátlási zónákat 36-48 óra múlva értékeltük, tolómérővel mm-ben mértük.

A sóoldatok antibiotikum tartalmának kvalitatív jelzője a gátlási zóna jelenléte, kvantitatív mutatója a gátlási zóna szélessége volt. Kvantitatív viszonyítási alapként ismert hígítású Gentamicin oldatokat használtunk (Standard 5, 10, 20 mg/l). Az eredmények megbízhatóságának érdekében egy táptalajon 1 mintát vizsgáltunk úgy, hogy 3 antibiotikum standardot és egy kontrollt használtunk összehasonlításként (8. Ábra). A mintákat fiziológiás konyhasó oldatban hígítottuk, hogy koncentráció értékei a standardok közé essen. Minden mintát háromszor vizsgáltunk, az eredményeket átlagoltuk.

**8. Ábra: A minták antibakteriális hatásának mérésekor használt mikrobiológiai lemezöntéses módszer sematikus rajza**



Sematikus rajzon a Petri csésze a benne kialakult a standardoknak valamint a mérési mintának megfelelő gátlási zónákkal

**2.1.3. Gyári és saját előállítású különböző típusú antibiotikum tartalmú csontcement hosszú távú vizsgálata**

1996-ban a klinikánkon rendelkezésre álló csontcementeket vizsgáltuk a következők szerint. 1,5 g cefuroxim port kevertünk Orthofix® csontcementhez (M.I.L., Limoges, Cedex 9., France) [O+C], 40 mg por konzisztenciájú Gentamicinum sulfuricum-ot adtunk Palacos® R csontcementhez (Heraeus Kulzer GmbH, Kulzer Div. Wehrheim, Germany) [P+G] és 1,2 g erythromycin port kevertünk Surgical Simplex P® csontcementhez (Howmedica Inc, Rutherford, New Jersey) [S+E]. Kontrollként antibiotikum mentes Palacos® R (Heraeus Kulzer GmbH, Kulzer Div. Wehrheim, Germany) szolgált [K].

Mindezen csontcementek *in vitro* vizsgálata egyebekben megfelelt a rövidtávú kísérletek leírásában részletezett standard, reprodukálható, lemezöntéses, *in vitro* módszernek (ld. 2.1.2.).

Jelen kísérletekben azonban szükséges volt egy olyan standard baktérium használata, mely mindhárom antibiotikumra érzékeny. Ez antibiotikum korongos érzékenységi vizsgálat elvégzésével történt. Ennek alapján a *Bacillus subtilis* használtunk *Micrococcus luteus* helyett. A korábban leírt módszerrel szemben ugyancsak változás volt az is, hogy a csontcement korongokat tartalmazó üvegedényekbe csupán 5 ml 0.9%-os fiziológiás sóoldatot öntöttünk, a korábbi 10 ml helyett. Így koncentráltabb mintákat nyertünk. A vizsgálatokat első nap, egy hét, egy hónap, két hónap és egy év múlva végeztük el, a lemezöntéses *in vitro* vizsgálati módszerrel, mely egyéb lépéseiben teljesen megegyezett a korábban leírtakkal (6. ábra).

#### **2.1.4. Preparálási technika hatása az antibiotikum kioldódási képességére**

A prospektív kísérletsorozat a PTE ÁOK OEC Ortopédiai Klinikán történt a PTE ÁOK OEC Klinikai Kémiai Intézet közreműködésével. Vizsgálataink során 20 betegnél - 8 férfi és 12 nő, átlagéletkoruk 66 év (51 –74 év) - primer coxarthrosis miatt totál csípőendoprotézist beültetést végeztünk (12 alkalommal a jobb, 8 alkalommal a bal oldalon). Korábban ezen betegeknél nem történt ízületi endoprotézis beültetés egyik ízületbe sem, és a műtétek előtt minimum 3 hónapon belül gentamicin és más aminoglikozid terápiában sem preventív, sem kuratív célzattal nem részesültek. A betegeket randomszerűen két kísérleti csoportba osztottuk. Az **I. csoportba** tartozó betegeinknél korábban gyárilag preparált 1 g gentamicin- szulfát tartalmú 40 g-os CMW1 + Gentamicin (Johnson & Johnson DePuy, Warsaw, Ind.) típusú csontcementet használtunk a totál csípőendoprotézis



beültetések során. A **II. csoportba** tartozó betegeink esetében a műtét során 40 g-os CMW1 (Johnson & Johnson DePuy, Warsaw, Ind.) típusú csontcement por konzisztenciájú komponensét spatulával, manuális technikával egyenletesen összekevertük vákuum használata nélkül 1,48 g por állagú Gentamycinnel (Chinoin, Budapest, Hungary) – hatóanyag tartalma 1 g gentamicin szulfát - majd ezután hozzákevertük a folyékony monomert. A csontcementek megszilárdulása előtt mindkét típusú csontcementből 10 mm hosszú, 6 mm átmérőjű henger alakú mintákat vettünk, melyeket ezután szobahőn 100 ml fiziológiás sóoldatba (0,9% nátrium-klorid) egy steril tartályba helyeztünk. 24 óra elteltével 1 ml mintákat vettünk a csontcementeket fedő fiziológiás sóoldatokból. A minták gentamicin mennyiségi kimutatását végeztük FPIA –fluorescence polarisation immunoassay módszerrel (ABBOT AxSYM System - ABBOT Laboratories Hungary Ltd., Budapest, Hungary). Eredményeink értékelésénél vizsgáltuk mindkét típusú csontcement–antibiotikum-komplexből kioldódott gentamicin abszolút mennyiségét, és értékeltük azok egymáshoz viszonyított arányát Student (t)- teszt (két mintás t-próba) alkalmazásával.

## **2.2. IN VIVO ANTIBIOTIKUMSZINT MÉRÉSEK**

### **2.2.1. In vivo rövidtávú antibiotikum kibocsátás vizsgálata**

#### *2.2.1.1. Betegszelektálás*

A betegekben közvetlen postoperatív időszakban fennálló antibiotikum szintek méréséhez kísérletsorozatunkban 10 beteget vizsgáltunk, akik csípőprotézis beültetésen estek át 2000 01.19. és 2000 03.23. között. A műtėti indikáció szerint gentamicin tartalmú csontcementtel ragasztott total csípőízületi endoprotézis beültetésen estek át és a műtėti területéről állandó szívással működő drain vezette el a sebváladékot. A betegeknél korábban nem történt nagyízületi endoprotetizálás, illetve

a műtét előtt a beteg gentamicin- vagy más aminoglikozid terápiában, sem preventív, sem kuratív célzattal nem részesült. További feltétel volt az is, hogy a beteg nem szenved olyan krónikus belgyógyászati betegségben, amely miatt tartósan antikoagulálásra szorult, és nem volt cukorbetegsége, vagy bármilyen immunszuppresszálo állapota.

Az életkorok 45 és 78 év között oszlottak meg, az átlagéletkor 63 év volt. 4 férfit és 6 nőt vizsgáltunk. 7 műtét történt a bal oldalon, 3 pedig a jobb oldalon.

#### *2.2.1.1. Műtéti technika*

Mind a 10 műtét során Johnson&Johnson Ultima®fém protézisszárat és fejet, valamint műanyag vápát ültettünk be. A ragasztáshoz Palacos-R® típusú csontcementet használtunk fel. Az antibiotikum-cement keveréket úgy állítottuk elő, hogy 40g por állapotú csontcementet összekevertük 1g hatóanyag tartalmú szintén porított gentamycinum sulfuricummal. Spatulával történő egyenletes keverés után adtuk hozzá a folyékony monomert szokásos mennyiségben.

A műtét során egy mély- és egy felületes szilikondrain került elhelyezésre, amelyek ezután állandó szívás alatt álltak. A mély cső a protézisnyak alatt volt elhelyezve, a felületes pedig a comb fasciája alatt, tehát távol az implantátumtól és az antibiotikum tartalmú csontcementtől. 9 betegnél egyszer használatos Braun--Drainobag® 600V Redon-palackok gyűjtötték a sebváladékot, 1 betegnél pedig a központi szívórendszer tartotta negatív nyomás alatt az elvezető rendszert.

#### *2.2.1.3. Minták gyűjtése és feldolgozása*

Minden betegről háromszor vettünk mintát különböző időpontokban a mélyből jövő drainsőből. Kiindulási pontnak a műtét befejezését vettük. Ezt követően 6-, 24- és 48 óra múlva nyertünk mintákat a drain és a Redon szett csatlakozási pontjából. Az időpontokat azért választottuk így, mert a korai időszakban jól tükrözik a gentamicin

kiáramlását, valamint az utolsó mintavételt követő napon a drain szövődménymentes esetben eltávolításra került. Az ilyen módon gyűjtött folyadékot natív steril kémcsőbe tettük és  $-20^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk. Az összegyűjtött és mélyfagyasztott mintákból a PTE Klinikai Biokémiai Intézetében Abbott AxSYM System® FPIA (fluorescence polarisation immunoassay) módszeren alapuló gentamicin mennyiségi kimutatást végeztünk el (9. Ábra).

### 9. Ábra: Laboratóriumi munkálatok



FPIA-hoz szükséges reagensek, küveták, valamint az FPIA elven működő készülék

A vizsgálat  $0.30$  és  $100.00\text{ }\mu\text{g/ml}$ -es koncentrációtartományban méri megbízhatóan az antibiotikum szintet. A mérési készletben szereplő antitest keresztreakciót ad netilmicinnel és sisomicinnel a hasonló kémiai szerkezet miatt, ezért fontos volt a betegek kiválasztásánál, hogy korábban nem kaptak aminoglikozidos gyógyszeres kezelést. A módszer mérési hibatarományja függ a serum haemoglobintól, bilirubintól, trigliceridektől és az összfehérjétől (az ebből származó mérési hiba extrém esetekben sem több mint  $10\%$ ).

A betegekről további adatokat gyűjtöttünk. Figyelembe vettük a beteg nemét, korát, a Redon-palackban összegyűlt váladék mennyiségét valamint testmagasságát és testsúlyát. Ebből a két utóbbi adatból számítottuk a BMI-t (body mass index).

### **2.2.2. In vivo hosszútávú antibiotikum kibocsátás vizsgálata**

#### *2.2.2.1. Betegszelektálás*

Kísérletsorozatunk ezen részében megvizsgáltuk, hogy reoperációk során nyert csontcement mintákból, lehet-e *in vitro* módszerekkel antibiotikus aktivitást kimutatni. Ezen vizsgálatok során arra voltunk kíváncsiak, hogy a műtéteket követően meddig észlelhető az antibiotikum emisszió. Öt betegnél csípő totál endoprotézis steril lazulása miatt végzett reoperációk során csontcementet távolítottunk el. A 3 férfi és 2 nő átlagéletkora a primer műtét idején 59,8 év ( 57-62 év), a reoperáció idején 69,1 év (66-74 év) volt. 4 jobb és 1 bal csípőízület került műtetre. Két beteg esetén ellenoldali csípőízületükben is volt primer coxarthrosis miatt beültetett totál endoprotézis, mely panaszt nem okozott. Egy betegnél az érintett csípőízületen kívül azonos oldali térdben korábban totál endoprotézist ültettünk be, jelenleg panaszmentes volt. A primer műtét a reoperációt megelőzően átlagosan 9,2 évvel korábban történt (8-12 év).

#### *2.2.2.2. Intraoperatív minták vizsgálata*

A reoperációk során fizikálisan szuppurációra utaló semmilyen jelet nem észleltünk, erre vonatkozó anamnesztikus adat sem állt rendelkezésünkre. A műtétek részlépéseként eltávolítottuk a korábban 1g Gentamicinum sulfuricum hatóanyaggal összekevert Palacos® R csontcementet. A művelet során vigyáztunk arra, hogy legyen olyan csontcement mintánk, mely nagy felületű, vékony és nem általunk törött el, tehát sérülés mentes. Ezek valószínűleg a lazulási folyamat során korábban darabolódtak fel. Ezeket a mintákat külön gyűjtöttük. Az általunk kivésett

csontcementből készítettünk kis felületű, de „ép” mély réteggel bíró csontcement darabot, melynek tömege megegyezett a nagy felületű, vékony csontcement mintáéval. Ezeket a mintákat hasonlítottuk össze antibiotikus aktivitásuk alapján. Mikrobiológiai vizsgáló rendszerünk a korábban megállapított standardnak megfelelő volt, de a csontcement mintákat jelen esetben direkt helyeztük a *Micrococcus luteus*-sal beoltott táptalajra.

### **2.2.3. Antibiotikus csontcement hosszútávú szisztémás hatásának in vivo vizsgálata**

#### *2.2.3.1. Revízióra kerülő betegek adatai*

Annak érdekében, hogy megállapítsuk, vajon a lokálisan csontcementben beültetett gentamicin depot évekkel a beültetést követően okoz-e szisztémás és/vagy lokális antibiotikumhatást a protézis körüli szövetekben 9 betegünkönél végeztünk vizsgálatot (5 nő és 4 férfi; átlagéletkor 56 év /45-70/), akiknél aszeptikus protézis lazulás miatt revízióra került sor. Minden betegünkönél eredetileg cementezett total csípőízületi endoprotézis beültetésre került sor (Johnson & Johnson, Ultima). A cement minden esetben Palacos R típusú csontcement volt (40g), melyhez 1g gentamicin szulfáthatóanyag tartalmú gentamicint kevertünk. A revízió átlagosan 77 hónappal a primer műtétet követően történt. További beteg szelekciós kritérium volt az is, hogy a beteg nem részesült semmiféle aminoglikozid, antikoaguláns vagy immunszuppresszáns terápiában a revíziós műtétet megelőző 1 éven belül, valamint hogy a beteg nem esett át más ízületet érintő cementezett ízületi protézisbeültetéssel járó műtéten.

#### *2.2.3.2. Minták gyűjtése és feldolgozása*

A revíziós műtét során különböző helyekről gyűjtöttünk mintákat, hogy megállapíthassuk az antibiotikumok szisztémás eloszlását. Mintát vettünk vénás

vérből (szérum), vizeletből, synovialis folyadékból, a periprsetikus szövet három rétegéből: az ízületi tok külső, annak belső rétegeiből és az interfaciális membránból. Az így gyűjtött mintákat mélyfagyasztva tároltuk, majd feldolgozás előtt homogenizáltuk, és a felülúszóból a korábban már ismertetett FPIA (Fluorescence Polarisation Immunoassay) módszer segítségével végeztünk gentamicin kvantitatív analízist.

## **2.2.4. Antibiotikum meghatározás allograft mintákból**

### *2.2.4.1. Allograft minták gyűjtése*

Klinikánkon számos műtétéhez használunk fel kadáverből származó, vagy más betegek műtete során eltávolított csont ill. ín típusú allograftot. Ezek műtési előkészítéséhez rutinszerűen hozzátartozik, hogy a mélyfagyasztott mintákat gentamicin tartalmú meleg sóoldatban olvasztjuk fel<sup>23;24</sup>. Kísérleteink során arra voltunk kíváncsiak, vajon a különböző típusú szövetek milyen mértékben képesek a gentamicint abszorbeálni, ill. azt milyen sebességgel adják le a környezetüknek.

Kadáver eredetű anyagokat használtunk fel kísérleteinkhez, melyeket a klinika számára történt allogén csont és ínkészítmények gyűjtése során nyertünk. Három különböző felépítésű szövetet használtunk a kísérlethez, szimulálva a leggyakrabban használt transzplantátum összetételét: tisztán spongiosa csontszövetet (medialis femurcondylusból készített 1x1x1 cm-es kocka), corticospongiosus csontszövetet (femur diaphysiséből készített 1x1x1 cm-es kocka) és döntően tömött rostos kötőszövetet tartalmazó ínszövetet (lig. patellae prorpiumból 1x1x0.3 cm-es szövet).

### *2.2.4.2. Allograft minták antibiotikum abszorpciójának mérése*

Az előkészített anyagminták mindegyikéből három különböző darabot készítettünk, melyet -80°C-ra hűtöttünk, majd egységes mennyiségű 50 ml 20 mg/ml gentamicin tartalmú (50 ml fiziológiás NaCl-hoz 1 ampulla, 1 g hatóanyagtartalmú gentamicin

szulfát) 0.9%-os sóoldatba helyeztük őket az általánosan használatos olvasztási-áztatási időnek megfelelően 10 percre. Ezt követően a mintákat kivéve az oldatból azokat 10 ml 0.9%-os antibiotikummentes sóoldatba tettük és 24 óra múlva mintát vettünk az oldat antibiotikum tartalmának meghatározására. Ekkor a mintákat újonnan egy másik kémcsőbe, 10 ml antibiotikummentes oldatba helyeztük, hogy a következő 24 óra antibiotikum leadását tudjuk vizsgálni az áztató folyadékba emittált antibiotikum koncentrációból. Ezt megismételtük két alkalommal 24 óránként.

Így jutottunk a 24, 48 és 72 órás mintákhoz, melyeket natív steril kémcsőbe tettünk és -20°C-on tároltunk, hasonlóan a többi in vivo kísérlethez itt is az összegyűjtött és mélyfagyasztott mintákból FPIA módszeren alapuló gentamicin mennyiségi kimutatást végeztünk el.

## **2.3. Klinikai infekciók és azok kontrollja az ortopédiában**

### **2.3.1. Klinikai infekció kontroll alkalmazása az ortopédiai gyakorlatban**

#### *2.3.1.1. A klinikai infekciókontroll során alkalmazott módszerek és felülvizsgálati módszerek*

A PTE OEC ÁOK Ortopédiai Klinikáján az Egyetem Kórházhygiénés szolgálatával együttműködve 1996. januárjában indult az infekció kontroll programja, melynek céljait az alábbiakban fogalmaztuk meg:

1. A műtétek kapcsán kialakuló sebfertőzések adatainak összegyűjtése, mennyiségi és minőségi elemzése.
2. Az intézet, a műtők és osztályok hygiénés rendjének felmérése, az antibiotikum profilaxis és terápia rendszerének elemzése.
3. Az intézet orvosai, szakdolgozói klinikai epidemiológiai ismereteinek bővítése.
4. Az infekció kontroll begyakorlása, végleges formájának kialakítása és beillesztése a gyógyító tevékenységébe.
5. Pénzügyi kihatások elemzése, költségmegtakarítás.

A program kezdetét megelőzően az intézet vezetése és a Kórházhygiénés Szolgálat egységes szempontokat fogalmazott meg az osztályok és a műtők hygiénés rendjével kapcsolatban. A hygiénés feltételek javítása érdekében a műtői szennyves gyűjtés zárt rendszerűvé történő alakítása, a köztözi protokoll egységes átalakítása, a kórtermi hygiénés kézfertőtlenítés lehetőségének megteremtése történt. Ezeken kívül egyszer használatos izoláló szettek és műtőkesztyűk alkalmazása és központi szívás helyett zárt rendszer (redon drain) használata kezdődött meg. Az antibiotikus profilaxis szemléletét egységesítettük, kizárólag implantátum beültetéssel járó beavatkozások esetén alkalmaztunk 24 órás perioperatív profilaxist, melyet nem hosszabbítottunk meg a közvetlen posztoperatív szakban fellépő láz vagy hőemelkedés esetén sem. A hygiénikus főorvos továbbképzéseket tartott a klinika dolgozói számára, melyek témája a kórházi sebfertőzések és azok megelőzése volt, különös hangsúllyal a beavatkozások hygiénés rendjére (injekciózás, sebkötözés, katéterezés, infúzió bekötés, szívópalack cseréje).

A napi gyakorlatban egy erre a feladatra kiképzett nővér dolgozott az osztályon, aki adatlapokat töltött ki a betegről, majd a műtét után a betegágy melletti kikérdezés, lázlap, kórnap, műtét nap, nővéri átadókönyv tanulmányozása során gyűjtötte össze a további információkat. Infekció gyanú esetén tájékoztatta a hygiénikus főorvost, aki személyesen beszélte meg az infekció jellegét az osztályvezetővel, illetve az intézet felelős orvosával. Szükség esetén mikrobiológus konzultációt javasolt.

A Kórházhygiénés Szolgálat számítógépen tárolta az adatokat, negyedévenkénti összesítést készített és tájékoztatta az eredményekről az intézet vezetését.

A nosocomialis jelleg elbírálásánál és minősítésénél a Center for Disease Control and Prevention (továbbiakban: CDC) valamint Losonczy és munkatársai sebfertőzésekre vonatkozó ajánlását vettük figyelembe <sup>25</sup>.



### 2.3.2. A postoperatív láz jelentősége csípőprotézis beültetést követően

#### 2.3.2.1. A felmérésben szereplő beteganyag

A klinikai infekciókontroll során monitorizálható, egyik gyulladásos paraméternek, a láz infekciókban játszott szerepének meghatározása céljából 1997-ben nyolc hónapon keresztül prospektív felmérést végeztünk klinikánkon egyoldali csípőprotézisen áteső betegeken. Minden olyan beteget bevontunk, akinek coxarthrosis vagy combfejnektrózis miatt csípőprotézist kellett beültetni. Minden betegnél standardizált technikával történt a műtét. A revíziós műtetre került betegeket, valamint a korábban az adott csípőn műtéten átesett betegeket kivettük a felmérésből. A vizsgálat során 177 beteget (98 nő és 79 férfi) vontunk be a felmérésbe, melyből 111 esetben a jobb, 66 esetben pedig a bal csípőn végeztünk műtétet. Az átlagéletkor 62 év volt (29-83), az átlagos testsúly 73 kg volt (56-102). A műtétek átlagosan 85 percig tartottak. Minden beteg prophylaxisként 24 órás perioperatív antibiotikus terápiában részesült (2g Cefamandol/Mandokef® a műtétet közvetlen megelőzően, majd 8 óránként 1x1g).

#### 2.3.2.2. Perioperatív megfigyelés és dokumentáció

Betegfelvételtől egészen a hazabocsátásig számos adatot rögzítettünk minden résztvevő betegről. Az általános adatok mellett a diagnosis, a beavatkozás fajtája és időtartama, az intraoperatív komplikációk, az altatás módja, időtartama, a műtéti drain, vizeletkatéter és a vénakanülök benttartása, lázgörbe, sebinfekció klinikai jelei, haematoma, thrombophlebitis, felső légúti, vagy húgyúti infekciók jelei, pulmonaris embolizáció, mikrobiológiai leoltások eredményei és a perioperatív antibiotikus terapia, illetve annak esetleges meghosszabbítása mind dokumentálásra kerültek.

A szakirodalomnak megfelelően akkor fogadtuk el lázasnak a beteget, amennyiben a naponta háromszor mért testhőmérséklet valamelyike elérte a 38°C-t. A láz fellépte esetén regisztráltuk azt is, hogy a betegnél hányadik napon lépett fel a láz, mennyi ideig volt lázas, a láz lefutása milyen volt és hogy részesült-e azonnali antibiotikus terápiában, vagy azt követően.

### 3. EREDMÉNYEK

#### 3.1. A csontcement antibiotikum emissziójának in vitro vizsgálata

##### 3.1.1. A gyári és saját előállítású antibiotikummal kevert csontcement rövidtávú hatása

A standard oldatok körül 23-27 mm-es gátlási zóna alakult ki. Az antibiotikum mentes oltási helyek körül gátlási zóna nem volt mérhető. Az eredmények alapján a 24. órai gátlási zónák nagysága megegyezett a csontcement típusától és az antibiotikum hozzáadási módjától függetlenül. Az első napi antibiotikum emisszió a legnagyobb, majd ezután rohamosan csökkent, mindhárom esetben gyakorlatilag egyforma mértékben. Az átlagolt eredményeket az 2. Táblázatban tüntettük fel.

##### 2. Táblázat: Az antibiotikum tartalmú csontcement által kibocsájtott hatóanyag rövidtávú antibakteriális hatásossága.

	OG	O+G	P+G	Std.5mg/l	Std.10mg/l	Std.20mg/l	K
24 h	26mm	25mm	25mm	24mm	25mm	26mm	0mm
48h	21mm	22mm	20mm	23mm	24mm	26mm	0mm
72h	13mm	14mm	12mm	23mm	24mm	27mm	0mm
96h	10mm	9mm	9mm	23mm	24mm	26mm	0mm
144h	9mm	9mm	9mm	23mm	24mm	26mm	0mm
192h	9mm	9mm	9mm	23mm	24mm	26mm	0mm

Orthofix® csontcement gyárilag hozzáadott Gentamicinnel (OG); általunk steril körülmények között hozzákevert Gentamicinum sulfuricum-al (O+G); kontroll: antibiotikum mentes Orthofix® (K), Palacos® R típusú csontcement -általunk hozzáadott Gentamicinum sulfuricum-mal (P+G). Adott időkből levett felülúszók

által kialakított gátlási zónák nagyságát mm-ben adtuk meg a leolvasott standardok mellett.

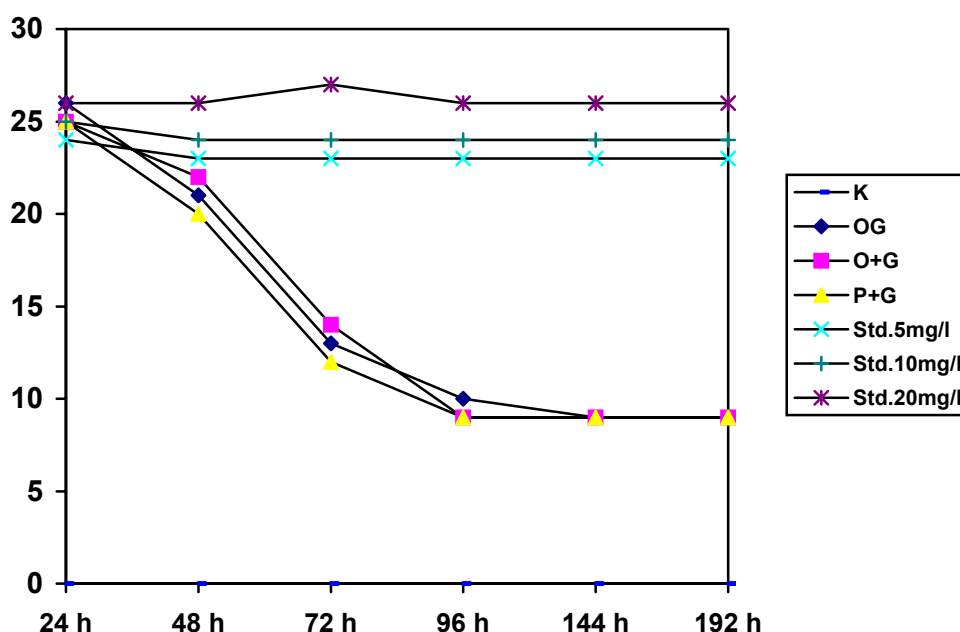
A különböző csoportok között különbség a négy-hatodik nap után látszik csak, amikor az antibiotikum emisszió mértéke jelentősen lecsökken (bár a csökkenés kezdeti üteme lelassul). Az első hét után kiáramló antibiotikum mennyisége az extrapolációs számítások alapján az első napi maximumhoz viszonyítva mindhárom típusnál közel 5%-ára esett vissza.

Az Orthofix® típusú csontcementből a kezdeti kiáramlás nagyobb mértékű volt, mint a Palacos ®R típusú cementből. Ez a különbség a nyolcadik napra kiegyenlítődt.

Mindegyik antibiotikus csontcement nyolc nap múlva is mutatott még antibakteriális aktivitást, mivel mérhető gátlási zóna jelentkezett a táptalajokon.

A gátlási zónák nagyságának időbeni változását ábrázoltuk a 10. ábrán.

#### 10. Ábra: Különböző típusú és előállítású csontcementek antibiotikum emissziójának időbeli alakulása



Az ábrán használt rövidítések megfelelnek a 2. Táblázatban leírtaknak. A gátlási zónák nagyságát mm-ben ábrázoltuk az Y tengelyen, az X tengely az eltelt időt mutatja órában.

### 3.1.2. A csontcement hosszútávú antibiotikum-emissziójának vizsgálata

Mivel a protézisbeültetések során az antibiotikum tartalmú csontcement hosszú ideig, akár évekig is kibocsáthatja az antibiotikumot, in vitro modellünkkel azt vizsgáltuk meg, vajon hosszabb időt követően hogyan változik a „biológiailag aktív”, emittált antibiotikum mennyisége. Az átlagolt eredményeinket az 3. Táblázatban foglaltuk össze.

### 3. Táblázat: A különböző típusú csontcementek antibiotikum kibocsátásának hosszútávú vizsgálata

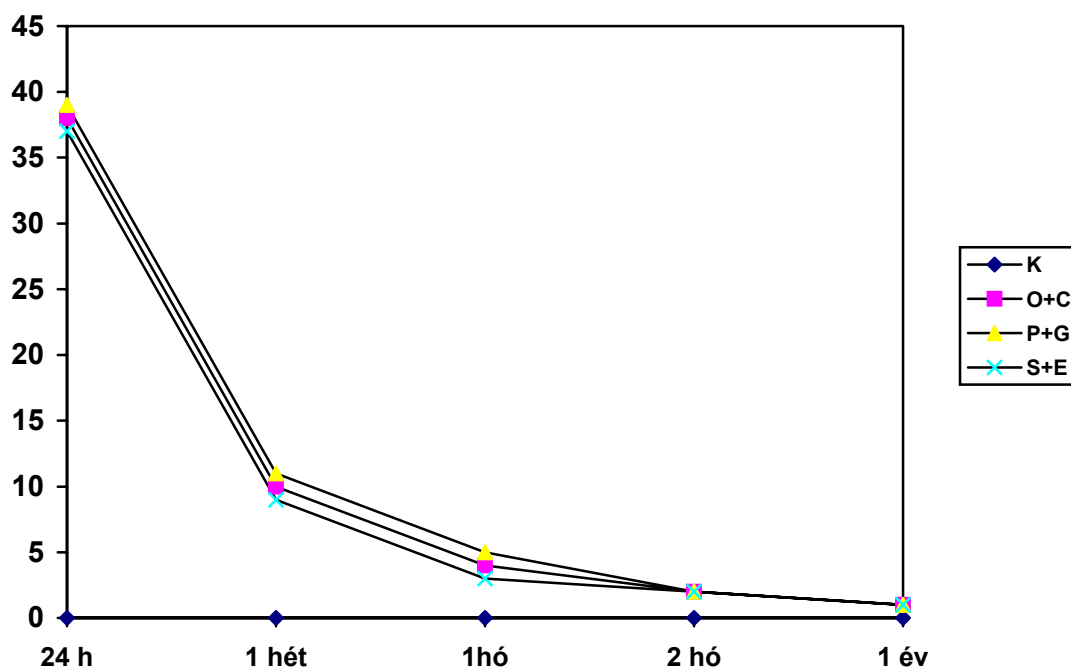
	O+C	P+G	S+E	K
<b>24 h</b>	38mm	39mm	37mm	0mm
<b>1 hét</b>	10mm	11mm	9mm	0mm
<b>1 hó</b>	4mm	5mm	3mm	0mm
<b>2 hó</b>	2mm	2mm	2mm	0mm
<b>1 év</b>	<1mm	<1mm	<1mm	0mm

A szupernatánsok antibakteriális hatását a gátlási zóna nagysága alapján állapítottuk meg (mm). Orthofix® csontcement +1,5 g cefuroxim port (O+C); Palacos® R + 40 mg por Gentamicinum sulfuricum (P+G); Surgical Simplex P® +1,2 g erythromycin por (S+E); kontroll: antibiotikum mentes Palacos® R (K).

A kapott eredmények alapján az első nap, az első hét és az első hónap végén a Palacos® R-ből távozott legnagyobb mennyiségben a gentamicin, és a Surgical

Simplex P®-ből legkisebb mennyiségben az erythromycin. A három csontcement-antibiotikum komplex között ezen időintervallumban csupán minimális emissziós különbség volt tapasztalható. Két hónap elteltével a csekély eltérés is eltűnt, a gátlási zónák mérete megegyezett. Az egy év elteltével végzett mérések azt mutatták, hogy mindhárom komplex esetén azonos, nagyon kis, de detektálható mértékű volt az emisszió. A gátlási zónák méretének változását ábrázoltuk a 11. ábrán az idő függvényében.

**11. Ábra: A különböző csontcementek hosszútávú antibiotikum kibocsátása**



Az antibiotikum csökkenés üteme, az emisszió karakterisztikája megfelelt a rövidtávú emisszió alapján vártaknak. A rövidítések megfelelnek az 5. Táblázatban találtaknak.

### 3.1.3. Preparálási technika hatása az antibiotikum kioldódási képességére

Az első táblázatban a gyárilag preparált és a műtét folyamán manuálisan összekevert CMW1-gentamicin kombinációk alkalmazása során vett mintákból mért gentamicin koncentrációk eredményei láthatók  $\mu\text{g/ml}$  mértékegységben ( 4. Táblázat ).

**4. Táblázat: A két csoport (gyári és manuálisan összekevert CMW1-gentamicin) eredményei  $\mu\text{g/ml}$ -ben.**

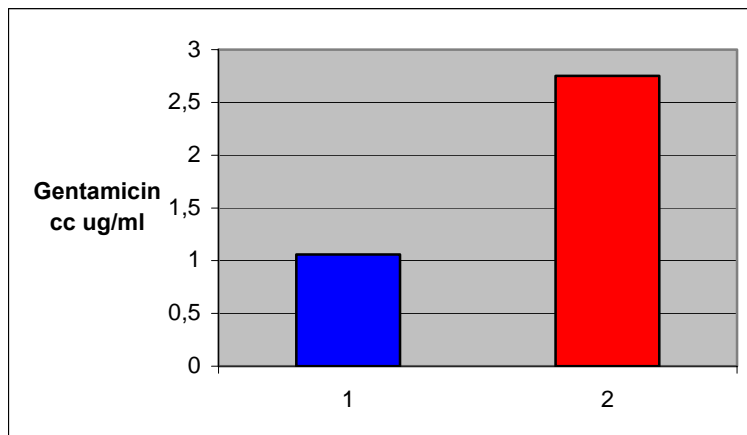
<b>Gyári CMW1-gentamicin (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b>	<b>Manuálisan kevert CMW1 – gentamicin (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b>
1.00	4,00
0.90	3,04
2.16	2,60
0.90	2,21
1.32	3,42
1.00	1,22
0.94	2,94
1.20	2,38
0.64	3,02
0.58	2,74

A második táblázatban a mintákból mért gentamicin koncentrációk ( $\mu\text{g/ml}$ -ben) legmagasabb, legalacsonyabb, átlagértékei és a szórás láthatók. (5.Táblázat)

**5. Táblázat: A gentamicin koncentrációk szórás, átlag- és szélsőértékei**

	<b>Gyári CMW1- gentamicin kombináció (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b>	<b>Manuálisan kevert CMW1 – gentamicin kombináció (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b>
<b>Maximum</b>	2,16	4,00
<b>Minimum</b>	0,58	1,22
<b>Átlag</b>	1,06	2,75
<b>Szórás</b>	0,44	0,74

A kioldódott gentamicin koncentrációk átlagát mutatja a 12. ábra

**12 Ábra: A kioldódott gentamicin koncentrációk átlagértékei**

Az egyes oszlop mutatja a gyári antibiotikum tartalmú CMW cementből, a kettes oszlop a manuálisan összekevert antibiotikum-cement kombinációból kioldódott gentamicin koncentrációk átlagát.

A fenti adatokból kitűnik, hogy 24 órával a csontcement összekeverése után a gyári kombinációból felszabaduló gentamicin átlagos mennyisége jelentősen alatta marad a manuálisan preparált kombináció által emittált mennyiségnek.

A manuálisan összekevert kombinációból nyert minták átlagértéke több, mint 2,5-szeresen meghaladja a gyári készítmény emissios átlagértékét és a különbség statisztikailag is szignifikáns. ( $p < 0,05$ )

### 3.2. A csontcement antibiotikum emissziójának in vivo vizsgálata

#### 3.2.1. Az csontcement rövidtávú antibiotikum emissziójának in vivo vizsgálata

A 6. Táblázatban a drainekből mért gentamicin koncentrációk (µg/ml-ben) legmagasabb, legalacsonyabb és átlagértékeik láthatók.

#### 6. Táblázat: A gentamicin koncentrációk átlag- és szélsőértékei (µg/ml-ben)

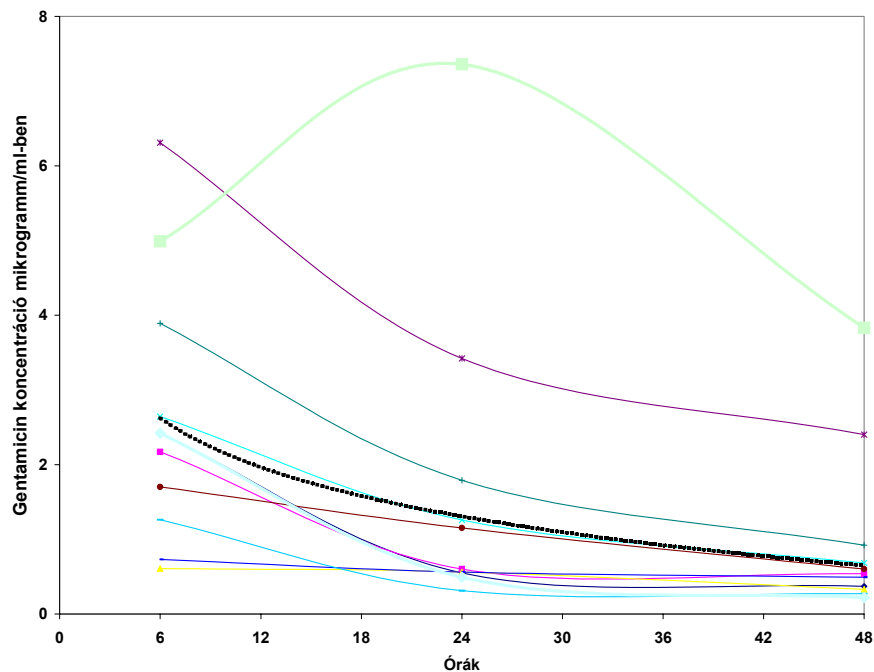
	6 óra	24 óra	48 óra
Maximum	6,31	3,42	2,4
Átlag	2,642	1,256	0,682
Minimum	0,61	0,31	0,22
Szórás	5,7	3,11	2,18

A 13. Ábrán láthatók a betegek sebváladékaiból a gentamicin koncentrációk értékei µg/ml-es mértékegységben az idő függvényében ábrázolva. A kapott értékek folyamatos vonallal összekötve láthatóak. Mind az egyes betegek adataihoz, mind az átlagokhoz logaritmikus trendvonal illeszthető.

( $y = -0,9506\ln(x) + 4,3283$ ,  $R^2 = 0,998$ .)

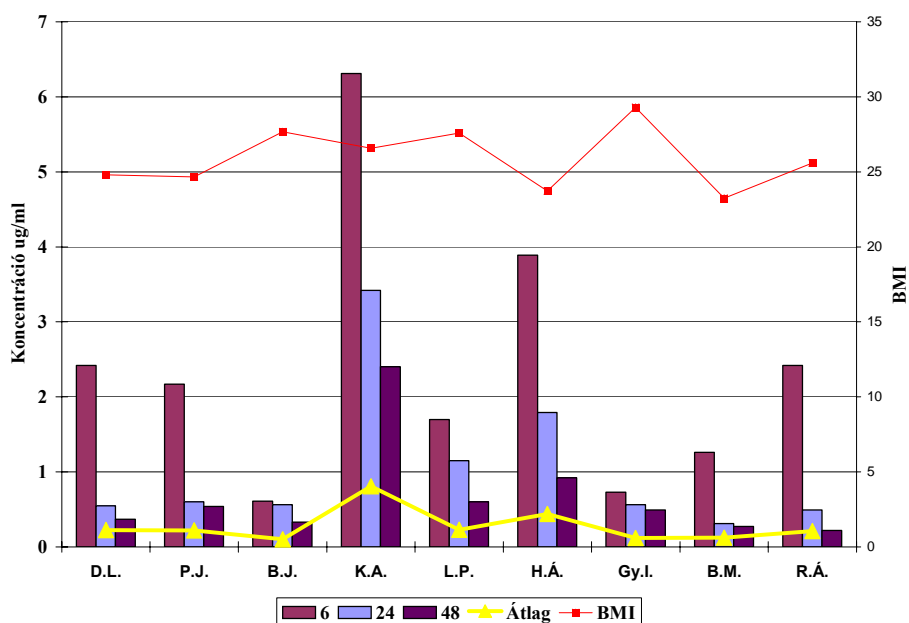


**13. Ábra: A gentamicin szintek értékei ( $\mu\text{g/ml}$ -ben) a vizsgált betegeknél és azok egyéni eloszlása, időbeli változása**



A 13. ábrán megfigyelhető a betegeknél mért antibiotikumszint logaritmusos csökkenése (trendvonal szaggatott vonallal jelölve).

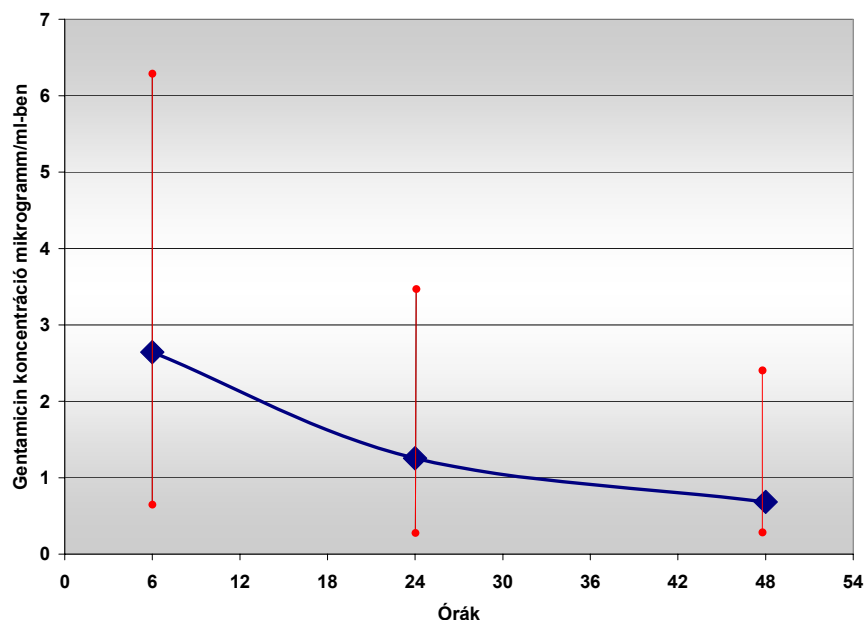
**14. Ábra: A gentamicin szintek értékei ( $\mu\text{g/ml}$ -ben) a vizsgált betegeknél és azok egyéni eloszlása, időbeli változása**



A 14. Ábrán az egyéni változások mellett az átlag és a BMI összefüggése is vizsgálható. Jól látható, hogy a BMI-nek nem volt szignifikáns hatása a mért antibiotikumszintekre.

A 15. Ábrán az átlagok és a szórás látható az idő függvényében grafikonos megjelenítésben. Megfigyelhető, hogy a gentamicinszintek bár nagy szórást mutattak, a koncentráció változásának trendje egységes volt

**15. Ábra: Gentamicin koncentrációk átlagai és szélsőértékei az idő függvényében**

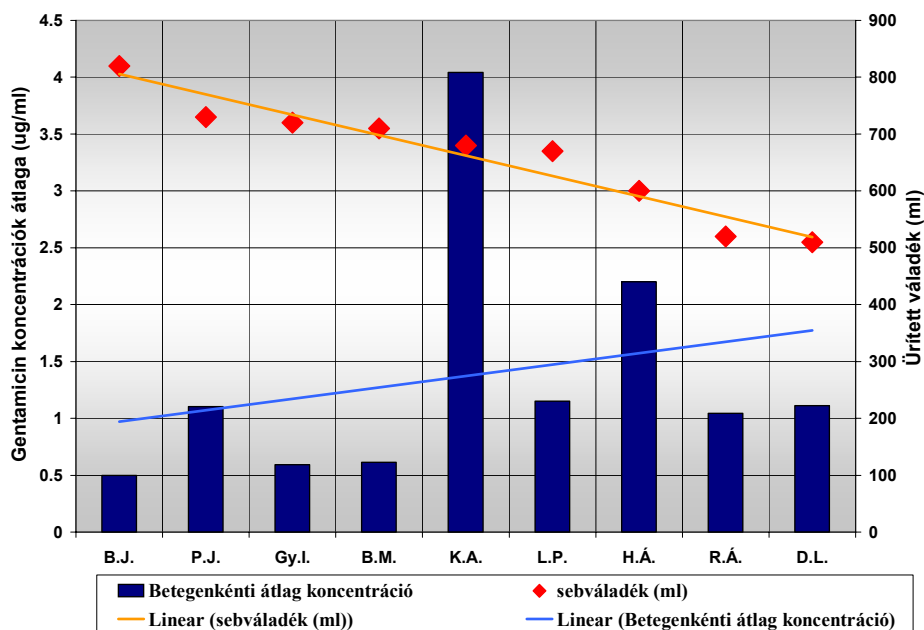


Az 6. Táblázatban és a 15. Ábrán is jól látszik az idő előrehaladtával a szórás beszűkülése. Ebből arra lehet következtetni, hogy hosszú távon a gentamicin kioldódás egyénenkénti változékonysága csökken.

Szignifikáns összefüggést a BMI-k és az átlag koncentrációk között nem találtunk. A nagy BMI értékkel rendelkező betegekben sem volt koncentráció-kiugrás

A napi ürült sanguinolens sebváladék mennyisége és az adott időpontban mért gentamicin koncentráció közötti összefüggést szemlélteti a 16. Ábra.

**16. Ábra** Átlagos koncentrációk és a drain-váladékok mennyiségeinek összefüggése



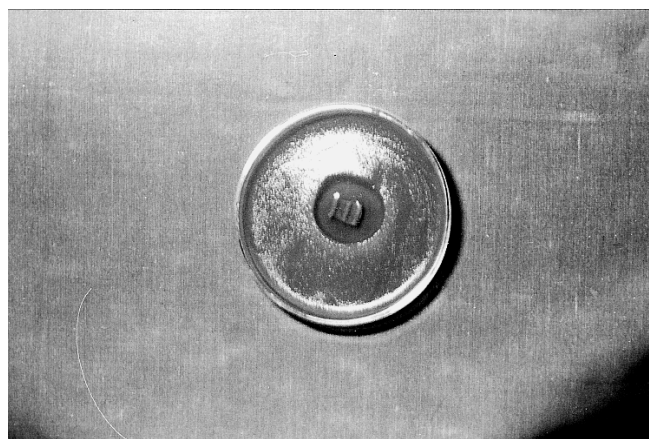
Négyzettel jelöltük betegenként az összes ürített váladékot, oszlopokkal pedig az adott beteg gentamicin kioldódásának átlagát. Az ábrán a betegeket csökkenő drain-folyadék mennyiség szerint rendeztük sorba. Jól látható, hogy minél kevesebb a folyadék vezetődik a drainen, annál több a benne található átlagos gentamicin koncentráció. Ennek a bizonyítását segíti a lineárisan illeszthető két trendvonal, amelyek konvergálnak.

Végül megvizsgáltuk, hogy a nem, a kor, az elvégzett műtét oldala befolyásolja-e a gentamicin kioldódását. Nem tudtunk érdemleges összefüggést találni a fenti paraméterek között.

### 3.2.2. Az csontcement antibiotikum emissziójának hosszútávú in vivo vizsgálata

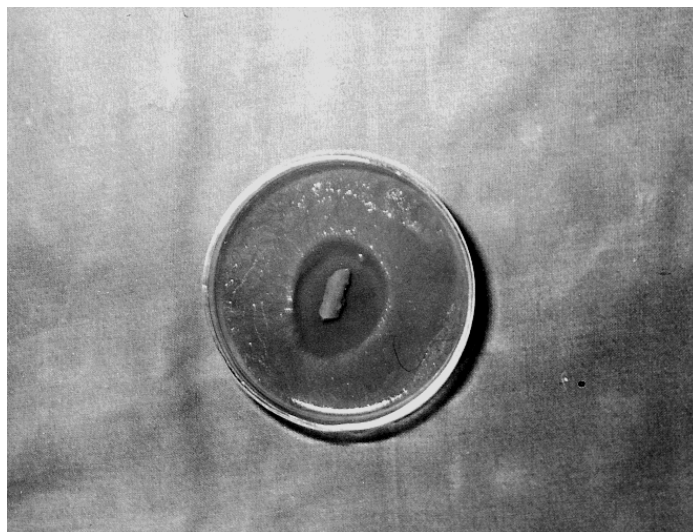
Minden vizsgált csontcement minta jelentős gátlási zónát hozott létre a táptalajokon (13. ábra). Ezek mérete standard, összehasonlító, kontroll minta hiánya miatt nem ad érdemi információt az antibiotikum kiáramlás mennyiségi viszonyait illetően. Megfigyeléseink szerint a gátlási zónák nagysága a csontcement darab méretétől és felületétől függött, nem pedig az antibiotikum hozzáadás idejétől. Az öt beteget figyelembe véve átlagosan 9,2 évvel később minden csontcement jelentős antibiotikus aktivitást mutatott. A legkorábban 12 évvel ezelőtt létrehozott csontcement-antibiotikum komplex körül is jelentős gátlási zóna jött létre (17. Ábra). A nagyobb felületű sértetlen csontcement minta körül viszont kisebb gátlási zóna alakult ki (14. ábra), mint az azonos tömegű, kisebb felületű, de vastagabb minta körül, melynek a mélyebb rétegei a méretre vágás során váltak szabaddá (18. ábra).

**17.Ábra: Gátlási zóna a 12 évvel korábban beültetett és reoperáció során kivett csontcement darab körül.**



Jól látható, hogy még 12 év után is jelentős antibakteriális hatást fejt ki a csontcementből kiáramló antibiotikum.

**18. Ábra: Gátlási zóna a „sértetlen”, nagyobb felületű minta körül.**



A korábban, a műtétet megelőző kilazulási folyamat során letört darab a revízió során eltávolítva és kivizsgálva bizonyítottan jelentős mennyiségű antibiotikumot emittál.

**19. Ábra: Gátlási zóna a kisebb felületű, de azonos tömegű, „frissen” feldarabolt minta körül.**



A revízió során friss felülettel rendelkező csontcement darabok nagy mennyiségben bocsátják ki a cement belsejében retineálódott antibiotikumot.

### **3.2.3. A csontcementben használt antibiotikum hosszútávú szisztémás hatásának in vivo vizsgálata**

Az általunk vizsgált 9 revízióra került beteg közül mindössze három esetében találtunk kimutatható mennyiségű gentamicint a vizeletben: 0,21 µg/ml, 0,41 µg/ml illetve 0,89 µg/ml koncentrációban. Egyetlen betegünkönél sikerült a vérből is kimutatni gentamicint 0,07 µg/ml koncentrációban, bár ez már jóval a megbízható alsó méréshatár alatti érték volt (0,3 µg/ml alatt). A periprotetikus lágyrész szövetekből készült minták egyikében sem tudtunk gentamicint kimutatni. Ismerve azt, hogy a gentamicin minimális inhibíciós koncentrációja (MIC) 1 µg/ml, kijelenthetjük, hogy egyetlen betegnél sem sikerült terápiásan jelentőséggel bíró koncentrációjú gentamicint kimutatni a lágyrészekből, illetve a test egyéb távolabbi tereiben.

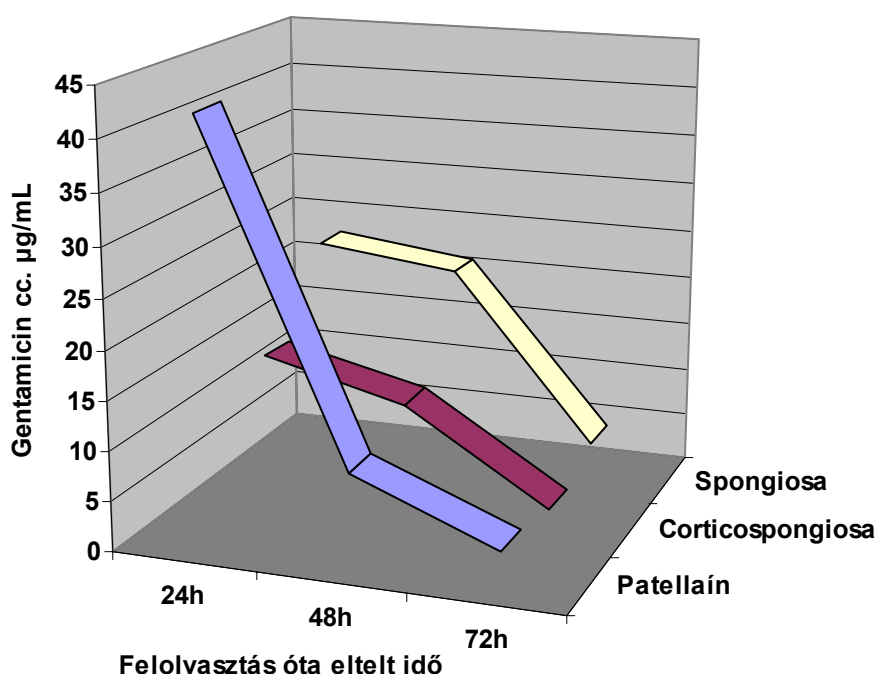
### **3.2.4. Allogén csont és ín transzplantátumok antibiotikum abszorpciója és leadása**

Ebben a kísérletben a különböző eredetű mélyfagyasztott allograftok antibiotikum felvevő és leadó képességét hasonlítottuk össze. A 10 perces áztatást követően 24, 48 és 72 óra múlva megvizsgáltuk, hogy milyen mennyiségben távozik a felvett gentamicin a szövetekből, hogy ezzel arra következtethessünk, vajon van-e érdemleges antibiotikus hatása az ilyen módon előkészített, áztatott allograftoknak.

Az allogén graftok a 20 mg/ml gentamicin koncentrációjú izotóniás só oldatból antibiotikumot vettek fel, s fokozatosan le is adták. A különböző graftok viselkedésében azonban jelentős eltéréseket találtunk. Az abszorpciót tekintve legnagyobb mennyiségben a lágyrész graft mutatott antibiotikum felvételt, mely átlagosan 38 µg/ml volt. A spongiosus csont 22 µg/ml-t, a corticospongiosus graft 8 µg/ml koncentrációjú antibiotikumot vett fel illetve adott le. A leadás dinamikáját

tekintve is jelentős különbségeket találtunk. A spongiosus csontgraft mintegy 48 órán keresztül meglehetősen nagy mennyiségben adta le az antibiotikumot, majd ezt követően már csökkent az antibiotikum leadás mértéke. A corticospongiosus graft a spongiosánál jóval alacsonyabb szinten emittálta a gentamicint, de hasonló dinamikával. A patellaínból készült graft az első 24 órában jóval a csont graftok által emittált mennyiség felett bocsátotta ki a gentamicint, azonban a második és harmadik napra a kibocsátott mennyiség a csontos minták által kibocsátott mennyiség alatt volt (ld. 20. Ábra). Az abszorpció és emisszió különbsége arra utaltak, hogy a „lazább” szerkezetű allogén szövetek (lágyszövet, spongiosa) gyorsabban vették fel és adták le az antibiotikumot, mint a tömött corticalis csont.

**20. Ábra A különböző típusú allograftokból kiáramló antibiotikumok időbeli alakulása**



### 3.3. Klinikai infekciók és a kontroll lehetősége az ortopédiában

#### 3.3.1. Klinikai infekció kontroll hatásossága az ortopédiában

##### 3.3.1.1. A klinikai infekciókontroll során alkalmazott módszerek hatása és az ezzel elért eredmények

1996. január 1. és december 31. között klinikánkon 1316 műtét történt. 20 esetben fordult elő mikrobiológiailag igazolt sebfertőzés, az arányszám 1,5%. Részleteiben 3,4%-os előfordulást regisztráltunk csípőprotézis műtétekhez társulva, 4,9%-ot gerincműtéteknél implantátum esetén és 1,4%-ot az egyéb kategóriában. Térdműtétekhez (arthroszkópia, protézis, stb.) nem társult sebfertőzés. Az infekciók előfordulási arányát az 7. Táblázat mutatja be.

#### 7. Táblázat Nosocomialis infekciók összesített adatai az infekció kontroll 1996. január 1. és december 31. közötti időszakában

Műtétek típusa és száma aránya		Felületes sebinfekciók / mélyinfekciók száma és	
Csípőműtét			
implantátummal	322	11 / 1	(3,4%)/(0,3%)
impl. nélkül	12	-	-
Térdműtét			
implantátummal	77	-	-
impl. nélkül	379	-	-
Gerincműtét			
implantátummal	61	3 / 1	(4,9%)/(1,6%)
impl. nélkül	26	-	-
Egyéb	439	6 / 0	(1,4%)/(0 %)
Összesen:	1316	20 / 2	(1,5%)/(0,1%)



A 20 sebfertőzés közül a CDC definíciói szerint mindössze kettő minősül klinikailag manifeszt, lokális, mély infekciónak, a többi esetben a sebváladék pozitív leoltási eredménye ellenére nem alakultak ki az infekció klinikai tünetei és antibiotikum adásán kívül egyéb kezelésre nem volt szükség. A sebváladék leoltására azokban az esetekben került sor, amikor a szokványostól eltérő, elhúzódó seroma illetve haematoma ürülést észleltünk egyebekben reakciómentes sebektől a drainek helyén. Egy mélyinfekció csípő totál endoprotézis beültetést követően alakult ki, a klinikailag manifeszt mélyinfekciók aránya az adott periódusban elvégzett 322 ilyen jellegű műtét során tehát 0,3% volt. A másik eset gerinc implantátum beültetése után lépett fel, így itt a korai mélyinfekciók aránya 1,6%.

A 8.táblázat a leoltások során izolált kórokozókat mutatja be. Eseteinkben a Gram-pozitív baktériumok aránya volt magasabb, az irodalmi adatokhoz hasonlóan a *Staphylococcus aureus* és a koaguláz-negatív *Staphylococcus* a két leggyakoribb kórokozó. Meticillin rezisztens *Staphylococcus* fertőzés nem fordult elő.

**8. táblázat: A sebfertőzések kórokozói műtéti típusonkénti bontásban**

Kórokozó	Csípőműtét (11)	Gerincműtét (3)	Egyéb (6)	Összesen (20)
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	2	1	8
<i>Staphylococcus coagulase negatív</i>	6	-	3	9
<i>Enterococcus</i>	3	-	-	3
<i>Enterobacter</i>	-	-	1	1
<i>Acinetobacter</i>	-	-	1	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	1	-	1
<b>Összesen</b>	14	3	6	23

További lényeges eredményt a módszer az antibiotikum felhasználás terén hozott. Az antibiotikus terápiával és profilaxissal kapcsolatos intézkedések meghozatalát és a terápiás elvek kialakítását követően az antibiotikumokra költött összeg az infekció

kontroll időszakában 3,3 millió forint volt. Ugyanerre egy évvel korábban még 5,2 millió forintot adott ki a klinika. Ahogy az a 9.táblázatban látható az antibiotikum felhasználás költsége az áremelkedések ellenére az előző évhez képest 35 százalékkal csökkent, a megtakarítás megközelítette a 2 millió forintot. Megközelítőleg azonos összesített gyógyszer felhasználás mellett 1995-ben a klinika gyógyszerkiadásainak közel 42%-át jelentette az antibiotikum fogyasztás, ami 25% körüli értékre esett vissza az infekció kontroll időszakában. A pozitív változás véleményünk szerint az egységesített profilaktikus protokollra és a lényegesen csökkent infekció gyakoriságra vezethető vissza.

**9. Táblázat: Antibiotikum felhasználás költsége az infekció kontroll idején és az azt megelőző évben**

Vizsgált év	Antibiotikum költség (forint)	Antibiotikumok költségaránya a klinika össz-gyógyszerkiadásában
1995	5.216.146	41,3 %
1996	3.384.788	25,1 %

**3.3.2. Postoperatív láz csípőprotézis beültetést követően**

A közvetlen postoperatív szakban a vizsgált 177 betegből 69-nél (35%) mértünk 38°C-nál magasabb testhőmérsékletet. Mindösszesen 4 betegnél lépett fel 39°C-nál magasabb láz, a legmagasabb hőmérséklet pedig 39.4°C volt.

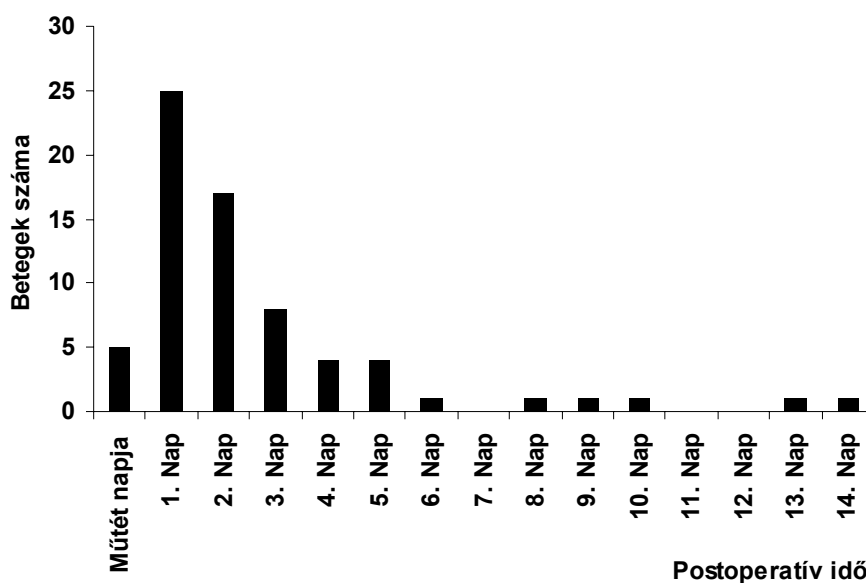
Kilenc betegnél sikerült a fellépett láz mögött megfelelő okot találni. Négy esetben a beavatkozás helyén kialakult nagyobb haematoma okozhatta a lázat, melyek közül egy esetben a postoperatív szakban légúti infekciót is észleltünk a haematoma mellett. Mivel egyik esetben sem volt szükség sebészi haematoma kiürítésre, ezen lázak az ún. felszívódásos láz kategóriájába sorolhatóak. Egy esetben uroinfekciót,

egy másik betegnél pedig cholecystitis lehetett a láz oka. Három esetben a láz mellett a műtéti területről seromázás indult, melyből mikrobiológiai vizsgálattal is igazolt baktériumfertőzést igazoltunk. Az ezen kilenc eseten túli 60 betegnél nem tudtuk egyértelműen megállapítani a láz okát.

### 3.3.2.1. A postoperatív láz felléptének ideje és hossza

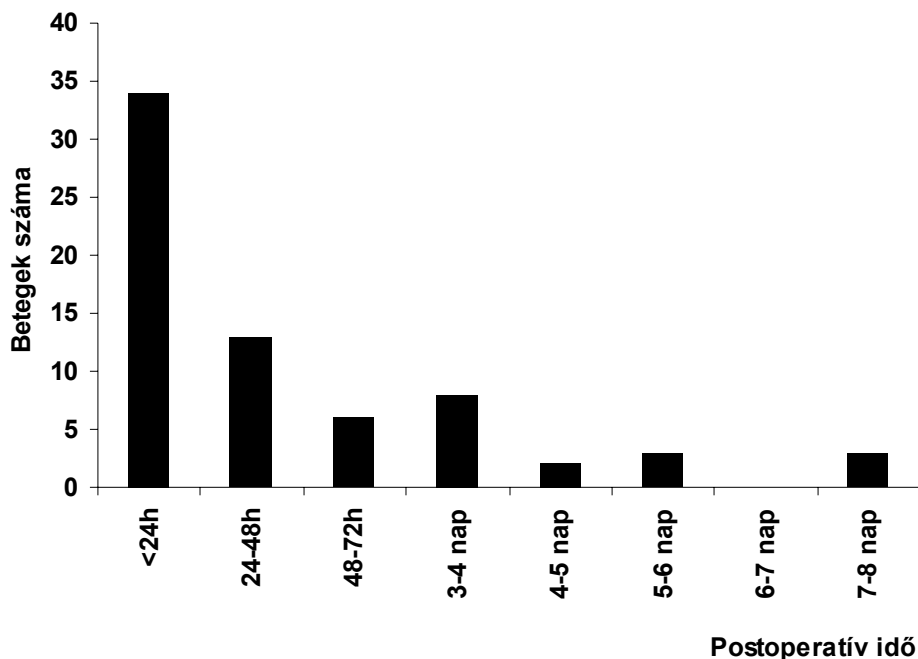
A 69 lázas beteg 68%-nál a láz a beavatkozást követő első 48 órában lépett fel, 5 esetben (7%) a műtét napján, 25 betegnél (36%) az első, 17 betegnél (25%) pedig a második postoperatív napon (21. Ábra).

**21. Ábra A posztoperatív láz fellépésének első napja (n=69)**



A folyamat gyors lecsengése jellemző volt a postoperatív lázak esetén: az esetek 66%-nál a láz annak felléptét követő 48h-n belül megszűnt. Egyetlen lázas periódus sem tartott tovább nyolc napnál (22. Ábra)

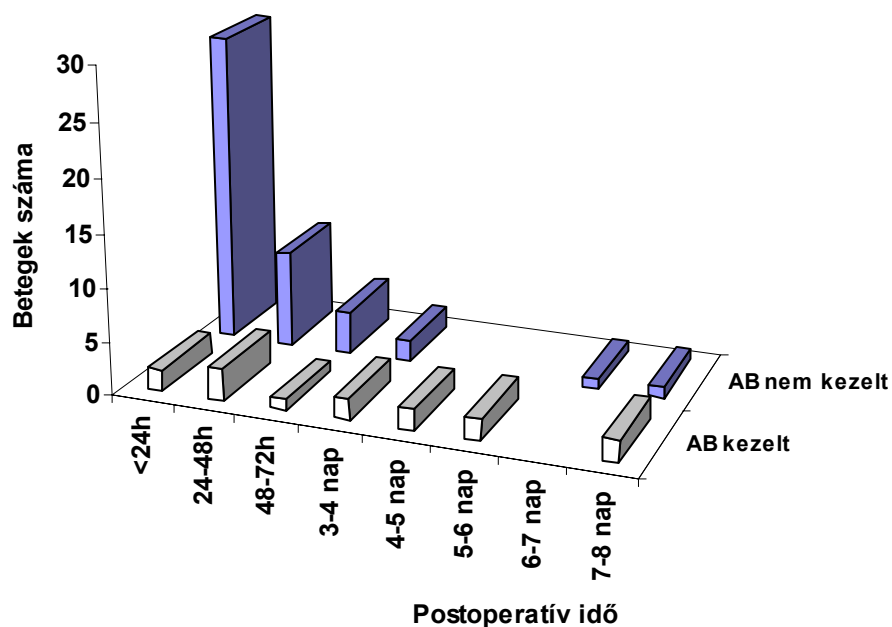
## 22. Ábra A posztoperatív láz időtartama (n=69)



### 3.3.2.2. Összefüggés a láz és az antibiotikum adása között

Elemeztük azokat a betegeket, akiknél a fellépett láz mögött nem találtunk egyértelmű klinikai okot. Ebbe a betegcsoportba tartozott 60 beteg, akiket további két csoportba osztottunk annak alapján, hogy a szokásos profilaktikus antibiotikum terápián kívül részesültek-e ex-juvantibus antibiotikum adásban a láz felléptének első vagy azt követő napján. Ebbe a csoportba 14 beteg került, míg a többi 46 esetben a betegek a fellépett láz ellenére nem részesültek semmiféle addicionális antibiotikus kezelésben. Az első csoport esetén, amikor a lázat antibiotikummal kezeltük a láz átlagosan 4,1 napig tartott. Ezzel szemben azon betegeknél, ahol nem került sor antibiotikum adására a láz átlagosan mindössze 1,7 napig tartott. Ezen betegek közül 35 esetben (76%) a láz antibiotikus kezelés nélkül is 48 órán belül megszűnt (23. Ábra).

**23. Ábra Az ismeretlen etiológiájú lázas betegeknél használt antibiotikus therápia hatásossága (n=60)**



**3.3.2.3. Összefüggés a láz és a sebfertőzés között**

A vizsgált 177 beteg közül négy betegnél lépett fel váladékozás a műtéti területről a bentfekvés során minden egyéb klinikai tünet nélkül. A mikrobiológiai leoltások két esetben *Staphylococcus aureus*-t, két esetben *Staphylococcus epidermidis* infekciót igazolt. Ez az össz műtéti számhoz viszonyítva egy 2.3%-os mikrobiológiailag is bizonyított sebfertőzési arányt jelent. Ezek a betegek azonnali szélesspektrumú, majd pedig az érzékenységnek megfelelő célzott antibiotikus therápiában részesültek. Egy esetben a seroma abbamaradt, a seb per primam gyógyult. Négy esetből háromnál lépett fel láz a postoperatív szakban, egy pedig mindvégig láztalan maradt (*S. epidermidis* fertőzés). A lázas betegeknél a láz a második, a harmadik, ill. a tizennegyedik napon lépett fel, és három, ill. négy napon belül szűnt.

#### *3.3.2.4. Összefüggés a láz és a vértransfusio között*

A vizsgálat ezen szakaszából kizártuk azokat a betegeket akiknél ismert etiológiájú láz lépett fel (9 beteg). Egyik vizsgált betegnél sem történt saját vér visszaforgatás (Haemovac). 129 beteget kellett (76%) az első 24 órában vértransfusioban részesíteni. Ezen betegcsoporton belül 32 esetben (25%) kellett az ezt követő 48 órában ismételtén vértransfuziot adnunk. A transfundált betegek közül 49 esetben (38%) lépett fel láz, míg a nem transfundált betegek esetében csak 11 esetben (27%).

## 4. MEGBESZÉLÉS

In vitro kísérleteinkben a rövidtávú antibiotikum kiáramlási mérések során megállapítottuk, hogy az általunk használt módszer használható antibiotikum emissziójának kimutatására, és annak mennyiségi monitorozására is. A kapott eredmények szerint a csontcementbe kevert Gentamicin 8 nap múlva is képes detektálható mennyiségben kioldódni és baktericid hatást kifejteni. Amikor összehasonlítottuk az általunk „házilag” készített és a gyárilag kapható antibiotikum tartalmú csontcement antibiotikum kioldódási képessége érdemben nem tért el egymástól.

1970-ben Buchholtz és Engelbrecht bizonyították először azt a tényt, miszerint ha a csontcementhez antibiotikumot keverünk, a megszilárdulást követően antibiotikum szabadulhat ki, és juthat a közvetlen környezetébe hasznos mennyiségben <sup>8</sup>. Haas és mtsai már 1975-ben <sup>26</sup>, J. Hill és mtsai 1977-ben szolgáltak adatokkal a kiáramlás dinamikáját illetően <sup>27</sup>.

In vitro kísérleteink során arra is választ kerestünk, vajon milyen az általunk a klinikán használt csontcementek hosszútávú antibiotikum kiáramlása. Ennek megfelelően megvizsgáltuk a frissen beültetett csontcementhez hasonló in vitro körülmények között, hogy milyen kiáramlási profilokat találunk, valamint hosszútávon ez hogyan változik (1 év után, valamint évekkel a primer műtétet követően revízió során eltávolított csontcement darabkák segítségével). Eredményeink szerint a standard, általunk kidolgozott metódust különböző kiegészítésekkel használva az antibiotikum hozzáadását követően egy évvel később is detektálható az emisszió, függetlenül a csontcement-antibiotikum komplex típusától. A reoperációk során nyert csontcement minták direkt vizsgálata azt mutatta, hogy az

antibiotikum hozzáadását követően 12 év múlva is jelentős emissziós aktivitás detektálható in vitro módszerrel. A különböző felületű minták összehasonlítása kapcsán arra a következtetésre jutottunk, miszerint a csontcement felületes rétegeiből jut ki az idők folyamán az antibiotikum, és a mély rétegek azt jóval nagyobb koncentrációban hosszú ideig képesek reteneálni. Ebből a pontos kijutási mechanizmus nem deríthető ki, de valószínűleg diffúzió, vagy a csontcement pórusaiból történő passzív „kimosódás” áll a háttérben. Az irodalomban mindmáig nincs erre vonatkozóan egyértelmű adat. A gentamicin felszabadulásra irányuló in vitro és in vivo tanulmányok arra utalnak, hogy az antibiotikum miután egyenletesen eloszlott a cement állományán belül, főként a cement mikrorepedéseiből és apró üregeiből távozik egyszerű diffúzióval<sup>28</sup>. A kijutási módok (felületi leoldódás, repedéseken keresztüli kioldódás, diffúzió a mátrixból) persze legvalószínűbben különböző időpontokban eltérő dominanciával játszanak szerepet<sup>15</sup>. Picknell, aki a különböző antibiotikumok diffúziós karakterisztikáját hasonlónak találta, ezen túlmenően a kiáramlás mennyiségét elsősorban a csontcement felszínének tulajdonította<sup>29</sup>.

A lokális antibiotikus profilaxis céljára használt antibiotikum tartalmú csontcementek használata felveti a megfelelő koncentráció (MIC) és a vele járó esetleges cement mechanikai tulajdonságainak modifikációjával járó változások kérdését.

A manuálisan összekevert cement-antibiotikum komplex hátránya lehet az esetlegesen egyenetlenül eloszlott antibiotikum hatóanyag, amely a kioldódást tekintve tág határok között mozoghat. A gyárilag előállított komplex esetében egyenletesebb az antibiotikum hatóanyag kioldódása, azonban esetlegesen számolni kell a hosszú expozíciós idő miatt potenciálisan fellépő gyógyszerinterakcióval (antibiotikum-csontcement por konzisztenciájú komponense) ill. a tárolási idő során kialakuló inaktiváció kialakulásával.



Saját eredményeink alapján a manuálisan kevert csontcement- antibiotikum komplexből 24 órával az összekeverést követően az antibiotikum legalább kétszeres mennyiségben volt képes emittálódni a környezetébe. Más közlemények szerint a hozzáadott antibiotikum mennyisége határozza meg elsődlegesen a kioldódási koncentrációt, mégis az antibiotikum hozzáadás mennyiségi korlátozása az esetlegesen kialakuló in vivo szisztémás mellékhatások miatt, illetve a fellépő mechanikai tulajdonságok megváltozása miatt szükséges lehet <sup>30</sup>.

Számos eltérő adat látott napvilágot különböző antibiotikumok emissziós időtartamára vonatkozóan, melynek oka lehet a különböző vizsgáló módszerek használata is. Wahlig állítása szerint Palacos®R-ből 12-féle antibiotikum képes kioldódni, és a Palacos®R-ből a gentamicin kiáramlás 5 évvel később is regisztrálható <sup>22</sup>. Buchholz gentamicin kiáramlást 7 évvel az összekeverést követően is tudott detektálni <sup>8</sup>. Joyce Hill Simplex P® és Simplex B® csontcementeket vizsgált. Az általa használt módszerrel nyert adatok szerint a fucidin csupán 7 napig, a gentamicin 22 napig, a clindamycin 56 napig mutatott antibakteriális aktivitás <sup>27</sup>. Welch gentamicint és cephalotint vizsgált Surgical Simplex-be keverve in vitro. Adatai szerint 175 nap múlva is volt mérhető antibiotikus aktivitás, de a bactericid hatás a baktérium fajtájától, az antibiotikum csontcementben elért koncentrációjától ill. a kontaktus időtől függött <sup>31</sup>.

Mi a kísérleteink során az intraoperatív eltávolított sok éve beültetett csontcementek esetén is találtunk valamely antibakteriális hatást (a csontcementdarab körül gátlási zóna volt látható) mely azt bizonyítja, hogy a csontcement még évekkel a beültetést követően is gátolja a baktériumok szaporodását, ha távolabb nem is, de közvetlen környezetében, ill. a felszínén mindenképpen. A protézis implantátum felületi védelme, melyet ez a kis, általunk detektált mennyiség képes lehet ellátni, pedig éppen a késői szeptikus szövődmények szempontjából fontos. Kendall kísérleteiben az antibiotikum tartalmú csontcement esetleges káros vagy nem

kielégítő szerepére hívja fel a figyelmet. Állítása szerint vancomycin és tobramycin tartalmú csontcement korongok felületén 96 óra múlva baktériumok voltak találhatóak<sup>32</sup>. Mások az antibiotikum tartalmú csontcemeneten történt biofilm keletkezéséről számoltak be. In vitro kísérletek szerint már 30 perccel a kísérlet megkezdését követően *Staphylococcus aureus* ill. *Proteus mirabilis* találtak a csontcement felületéhez tapadva<sup>33</sup>. Ugyanebben a kísérletsorozatban azt is megállapították azonban, hogy a gentamicinnel tartalmú csontcement felületén 24h követően szignifikánsan kevesebb baktérium volt található, mint az antibiotikum nélküli csontcemeneten. Hasonlóan ehhez a *S. aureus* biofilm képződése is redukálódott a gentamicint tartalmazó csontcementek esetén, az antibiotikummentessel összehasonlítva<sup>34</sup>.

Az antibiotikumok csontcementből történő kijutásának in vivo farmakokinetikai tulajdonságairól jelentek meg az utóbbi 3 évtizedben közlemények, elsősorban az USA-ban használatos tobramicin kioldódási tulajdonságairól<sup>35-37</sup>, a ciprofloxacin csontpenetrációs képességeiről<sup>38</sup>, egyéb cefalosporinok kioldódási karakterisztikájáról<sup>39</sup>. Vizsgálatunk célja az volt, hogy a hazánkban — és más európai országokban — leggyakrabban a csontcementbe történő keveréshez felhasznált gentamicin kioldódásáról nyerjünk in vivo adatokat, s megállapíthassuk, vajon az in vitro eredményekhez képest milyen dinamikát találunk majd az élő szövetek befolyása mellett. Eredményeink szerint a gentamicin in vivo kioldódása a csontcementből időben csökkenő, logaritmikus jellegű. A sebváladékot elvezető drainekből vett minták vizsgálata során kapott értékek közül a 6 és 24 órás frakciók átlagértékei alapján megállapítható, hogy ezek megfelelnek a szisztémás antibakteriális minimális gátlási koncentrációnak ( $MIC \geq 1 \mu g/ml$ ), így profilaktikusan kellő antibakteriális hatást fejtenek ki az érzékeny *Staphylococcus* törzsek tekintetében<sup>40</sup>. Későbbi frakciókban azonban az antibiotikum koncentrációja a MIC érték alá lecsökkent, így felmerül a bakteriális rezisztencia kérdése. Ezzel ellentétes

megfigyelést tesznek Hendriks és mtsai, akik egy in vitro modellt dolgoztak ki, melyben mérték a gentamicin koncentrációkat egy mesterségesen kialakított periprotetikus térnek megfelelően, és úgy találták, hogy az antibiotikum koncentráció ebben a térben 1000 szerese a legtöbb kórokozóban a rezisztencia kialakulásához szükséges koncentrációhoz <sup>41</sup>.

A kioldódott gentamicin koncentrációk átlaga fordított arányosságot mutatott az ürült váladék összmenyiségével. Ez azt jelenti, hogy minél kevesebb a sebváladék vezetődik a drainen, annál több a benne található átlagos gentamicin koncentráció. Eszerint a bőséges vérzés-váladékozás elősegíti a műtési terület mechanikai tisztulását, de ezáltal csökkenti a lokális antibiotikum koncentrációt és ezzel a lokális profilaxis hatásosságát. Ez alapján felmerül a jelentős posztoperatív vérzések során a lokális antibiotikus profilaxis elégtelensége és a szisztémás antibiotikus profilaxis rutinszerű adagolásának módosítása.

Bár az abszolút koncentrációértékek szórása nagy volt, ez a vizsgálati idő elteltével csökkenő tendenciát mutatott, tehát a csúskoncentrációktól függően alakultak az abszolút mért koncentrációk értékei, de a kioldódás mértéke az idő előrehaladtával mindenképpen jelentősen csökkent.

A BMI-vel kapcsolatosan szignifikáns összefüggés nem volt kimutatható, bár azokban a betegekben, ahol magas volt a BMI érték, kisebb volt a gentamicin koncentráció kiugrás, valószínűleg a jelentősebb zsírmennyiség tároló szerepe miatt. Ez jelentheti a korai profilaktikus védőhatás alacsonyabb voltát, és ennek pontos ismerete fontos lehet a lokális-szisztémás antibakteriális profilaxis pontos beállításához. Eredményeink szerint a nem és a kor ill. az oldaliság nem befolyásolta a gentamicin kioldódását.

A PTE ÁOK Ortopédiai Klinikán történt endoprotézis beültetések során végzett felmérés során azt vizsgáltuk, vajon a láznak mint az egyik legjobban ismert infekciós indikátornak, mennyire jelentős a jelenléte, ill. hiánya a posztoperatív

szakban. Az általunk vizsgált 177 betegből 69-nek (39%) volt láza, mely nagyjából megfelel az irodalomban található adatoknak (Pritchett és Bortel endoprotézis beültetés után 51%-ban<sup>42</sup>, Kenan és tsai gyermekortopédiai műtétek során 41%-ban talált lázat<sup>43</sup>). A lázas eseteknél azok 86.9%-ban a láz ismeretlen etiológiájú volt, s a 9 ismert etiológiájú beteg közül csak háromnál állt fenn sebfertőzés, mely az összes lázas betegnek csak 4.3%-át teszi ki. Úgy gondoljuk, hogy a postoperatív lázak nagy részénél ez inkább csak mint akut-fázis reakció részeként egy alarmírozó válasz az operáció traumájára, ahogy ezt az irodalom is elfogadja<sup>44</sup>. A műtét során egyrészt direkt, másrészt pedig a termelődő Prostaglandin E-n keresztül termelődő endogén pyrogének (cytokinek) befolyásolják az agy preoptikus areáját, a setpoint átállításával lázat generálnak. Valódi infekció során is hasonló mechanizmusok mennek végbe, bár itt a bakteriális endotoxinok és az azok által indirekt indukált pyrogének állítják át a hőközpontot.

Ismert az a tény is felméréseinkből, hogy a négy sebfertőző esetünk közül az egyik esetben sem jelentkezett láz. Ez is erősíti azt a korábbról ismert tényt, hogy csak maga a láztalanság ténye nem jelenti egyértelműen a fertőzés hiányát, különösen nem antibiotikus profilaxis mellett, mikor is az infekció éppen a profilaxis miatt maszkírozott. Ennek megfelelően a fertőzés tényét más diagnosztikus módszerekkel is vizsgálnunk kell, melyek közül a CRP (C reaktív protein) tűnik a leggyorsabban változó és legpontosabb indikátornak<sup>45;46</sup>. Ami a fellépő láz karakterét jelenti, fontos figyelembe venni más szerzők ajánlását, akik az infekció miatt fellépő lázról megállapítják, hogy az legtöbbször a műtétet követően szignifikánsan később jelentkezik és tovább tart, mint az ismeretlen etiológiájú postoperatív láz<sup>47</sup>. Az ismeretlen etiológiájú lázra inkább az jellemző, hogy az az opust követő első két napban jelentkezik és általában 48h-n belül szűnik<sup>43;48</sup>. Bár felmérésünkben relatív alacsony számú infektív eset volt, azoknál a fellépő láz valóban később lépett fel, s

tovább tartott, mint az ismeretlen etiológiájú esetekben. Az infekt esetekben, meglepő módon, egyik esetben sem haladta meg a fellépő láz a 39°C-t.

Klinikánkon a perioperatív komplikációk közül a postoperatív infekció kivizsgálása és annak leszorítása érdekében egy éven keresztül infekció kontrollt (surveillance-t) végeztünk. Az összességében 1,5%-os sebfertőzési arány elektív műtéteket végző klinikán született, ahol alapelv volt az infekció kontrolltól függetlenül is, hogy a beteg a legjobb kondíciókkal, kis rizikófaktorral kerüljön műtetre (protézis műtéteknél góckutatás, belgyógyászati kivizsgálás, probléma esetén a műtét halasztása stb.). A sebfertőzések minősítésénél az ajánlásoknak megfelelően a CDC definíciót követtük, meg kell azonban jegyezni, hogy a klasszikus gyulladásos tünetek értékelése gyakran gondot okoz, csípőprotézis beültetésnél ezek el is hagyhatók, mert a fájdalom, duzzanat, 38 °C körüli hőmérséklet, ezeknél a betegeknél a műtét utáni néhány napban sok esetben megtalálható, miközben a bakteriológiai leoltás általában negatív. Hasonló megfigyelést tett egyebekben Johnson is, aki térdízületi protetikai műtétek során pozitív klinikai jelek ellenére is az esetek egy részében negatív leoltásokat talált<sup>49</sup>. Ennek ellentétjeként ismert az a tény is, hogy a pozitív bakteriológiai eredmény nem jár mindig együtt klinikailag manifeszt infekcióval. Härle 5260 műtéti sebzést vizsgált 6 különböző német intézetben és megállapította, hogy a pozitív bakteriológiai vizsgálatok száma minden kórházban lényegesen magasabb volt, mint a ténylegesen kialakult mélyinfekcióké<sup>50</sup>.

Az általunk regisztrált 3,4%-os felületes sebfertőzési arány csípőprotézis műtéteknél az irodalomban található egyes adatoknál magasabb, de meggyőződésünk, hogy a CDC ajánlás figyelembevételével kapott eredmények inkább reálisak és ezáltal a nemzetközi összehasonlításra is alkalmasak. A szakirodalomban általában a klinikai mélyinfekciókat adják meg a szerzők infekciós rátaaként, ami napjainkban elektív műtétek esetén a nemzetközi gyakorlatban 0,5-1 százalék közötti értéket mutat az összes prevenció technika alkalmazása mellett. A hazai közlemények szerzői saját,

csípőprotézis beültetést követő mélyinfekciós rátájukat 1% körül adják meg: Cser és mtsai. 1986 csípőarthroplastika során 0,8%, Geönczeöl és mtsai. 1600 ilyen műtét során 1,5% mélyinfekciós arányt tapasztalt <sup>51;52</sup>. Forgon és mtsai. a POTE Ortopédiai Klinika és Traumatológiai Osztály összesített anyagában 1300 csípőprotézis műtét során 3%-os mélyinfekciós arányt közöltek 1990-ben<sup>53</sup>. Korábban intézetünkben csak a csípőprotézisek tekintetében történt részletes vizsgálat az infekciók gyakoriságát illetően retrospektív módon elsősorban a klinikailag nyilvánvaló mélyinfekciók vonatkozásában. Az 1992 és 1995 közötti években klinikánkon a mélyinfekciós arány 1,5% és 3,6% között váltakozott csípő TEP beültetések után. Az infekció kontroll évében ezzel szemben mélyre terjedő sebfertőzés klinikánkon csípőprotézis beültetések után egy alkalommal fordult elő, ami nemzetközi viszonylatban is igen jónak mondható és lényegesen jobb a megelőző két év tapasztalatainál. Az infekció kontroll időszakában ezen a téren tehát szembetűnő javulás volt regisztrálható. A külföldi közleményekben olvasható, modern intézetekben megfigyelt infekciós aránnyal való összehasonlításakor tekintetbe kell vennünk azt a tényt is, hogy klinikánkon - sok más hazai intézményhez hasonlóan - az infrastrukturális feltételek sok szempontból elmaradnak a nemzetközi standardoktól (műtői zsilibrendszer és laminar air flow hiánya, infekt betegek szeparálásának korlátozott lehetőségei, szeptikus részleg hiánya stb.). Vizsgálataink szerint a sebfertőzésekben kórokozóként elsősorban a Gram-pozitív baktériumok szerepeltek, ezen belül legmagasabb a koaguláz negatív Staphylococcusok előfordulása. Ez megegyezik az irodalmi adatokkal <sup>54-56</sup>. Ismert irodalmi tény, hogy térdprotézisek beültetése esetén az infekciós arány általában kissé magasabb, mint csípőprotetikánál, ennek több okát (vékonyabb lágyrész fedettség, felszín viszonylagos közelsége, tömegesebb protézis, nagyobb kiterjedésű visszamaradó üreg stb.) is feltételezik a szerzők<sup>49;57</sup>. Saját tapasztalataink ezt egyelőre nem igazolták. A módszer alkalmazásával együtt járó költségmegtakarítást, több szerző is egyértelműen kimutatta <sup>58 59</sup>. Saját

gyakorlatunkban komplex és részletes költségelemzésre, a pénzügyi kihatások precíz értékelésére speciális módszerek, hozzáértés és gyakorlat hiánya illetve a hazai egészségügyi finanszírozás helyenkénti átláthatatlansága miatt nem vállalkozhattunk. Adatainkból az azonban kitűnt, hogy a sebinfekció átlagosan 8 nappal emelte a betegek kórházban tartózkodását, ami biztosan növeli a költségeket. Az antibiotikum felhasználás 16 százalékos csökkenése és az elért megtakarítás közel 2 millió forintos összege az infekció kontroll konkrét anyagi eredményeként értékelendő.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a program esetleges hiányosságai ellenére a célkitűzéseknek megfelelően eredményesnek minősíthető. Klinikánk rendelkezett objektív adatokkal a sebfertőzéseket illetően, összefoglaló értékelést kaptunk az antibiotikus prevenciót és terápiás gyakorlatot illetően, értékeltük a műtőkben és az osztályokon eddig alkalmazott higiénés rendet és konkrét költségmegtakarítást is elértünk. Saját tapasztalataink alapján ajánljuk a módszer bevezetését más hazai intézetek számára is. Különösen megfontolandó azon osztályokon, ahol nagy számban végeznek implantátum beültetéssel járó műtéteket.

A cementezett protézisbeültetéssel összefüggő infekciós komplikációk az ízület funkciójának elvesztéséhez és nagyfokú fájdalomhoz vezetnek. Ezeknek valós nagyságára és természetes lefutására egy 1977-ben megjelent tanulmány mutatott rá, mely a protézissel összefüggő fertőzések kezelése során 16%-os mortalitásról számolt be és mindössze a túlélők 13%-ban maradt fenn jól funkcionáló protézis<sup>60</sup>. A jelenlegi relatíve alacsony infekciós ráták (1-2%) még nem adnak okot arra, hogy megnyugodjunk<sup>61</sup>. A fertőzés továbbra is komoly probléma maradt, mivel további műtéteket igényel, s a pozitív kimenetel még így sem várható biztosan. Az amputáció és a magas mortalitás néha elkerülhetetlen ezen fertőzések kezelésében<sup>62;63</sup>.

A korai, nagy intenzitással induló korai infekciók diagnosztizálása általában nem okoz nagy gondot. Ezzel szemben a lárváltan induló fertőzések esetében ez már kifejezetten nagy gond lehet<sup>64</sup>. Jelenleg sok jelet ismerünk, melyek a fertőzés

jelenlétét igazolják<sup>65-68</sup> azonban ezek közül egyik sem specifikus a fertőzésre, mivel az aszeptikus kilazulás során is jelen lehetnek. Egyértelmű veszélyei vannak annak, ha egy nem felismert szeptikus protézist revíziós arthroplastikával kezelünk. Az új protézist egy olyan környezetbe ültetjük be, ahol egy baktériumtörzs már pathogenikusan megtelepedett. Ezért már 1979 óta ismert az az ajánlás, mely szerint minden kilazulást szeptikusnak kell tekinteni egészen addig, amíg nem bizonyítjuk ennek ellenkezőjét<sup>69</sup>.

A protézisek körüli mélyinfekciók arányát könnyen lehet, hogy a mai napig alulbecsüljük. Sok esetben felmerült az aszeptikus lazulások esetén is a baktériumok szerepe. Ezt bizonyítja az a tény is, hogy amikor perioperatív eszközöket használtak az infekciók megelőzésére, ezzel nemcsak az infektív, hanem az aszeptikus lazulások száma is csökkent<sup>70;71</sup>. Ezen túlmenően a revíziós arthroplastikáknál az infekciók aránya magasabb, mint a primér beültetések során<sup>61</sup>. A mechanikai és szeptikus kilazulások kombinációja szintén ismert az irodalomból<sup>72</sup>. Ezt a megfigyelést megerősítik azok a tanulmányok, melyek tovább javított módszereket alkalmaztak a fertőzések kimutatására<sup>73-75</sup>.

Teljes bizonyosság megszerzése (tehát a kórokozó baktérium kitenyésztése a fertőzés helyéről) gyakran nehézségekbe ütközik. A negatív tenyésztési eredmények még nem zárják ki a fertőzés jelenlétét<sup>65;76</sup>. Ennek oka amellet, hogy esetlegesen nem a megfelelő helyről nyertük a mintát, az is lehet, hogy a baktériumok metabolizmusa is nagyban különbözik itt az általánosan előforduló fertőzések esetén ismerttől<sup>77</sup>. Mesterséges biológiai anyagok környezetében növekedő baktériumok tenyésztése nehézkes, hiszen azok ún. biofilm módban élnek és szaporodnak<sup>68;78</sup>. Ezen baktériumok nem növekednek exponenciálisan, sokkal inkább a lassú növekedés jellemző rájuk és az `éhezési fázisban` töltik életüket<sup>79;80</sup>. Ezen baktériumok képesek arra, hogy olyan extracelluláris mátrixot képeznek, mely védelmet biztosít az ellenséges környezetben is. E mátrix segítségével nemcsak hogy az antibiotikumok



hatása és az immun rendszer felügyelete alól vonják ki magukat a kórokozók, de még a standard laboratóriumi eszközökkel való kimutatásukat is nagyban megnehezítik<sup>80</sup>.

A beépített idegen anyagokkal kapcsolatos fertőzésekben egyre nagyobb figyelmet kapnak az ún. 'új pathogének'. Korábban ha koaguláz negatív staphylococcus, több különböző törzs, kis különbségű kolóniák vagy anaerob baktériumok nőttek ki a tenyésztésekből, azt a leoltás kontaminációjából származónak kellett venni. Egyre inkább elfogadott az az álláspont, hogy ezen baktériumoknak is fontos oki szerepe van a protézisekkel kapcsolatos fertőzésekben<sup>81-83</sup>. A fejlődő metodikai eszközök mellett a pozitron emissziós tomográfia (PET) is alkalmas lehet az infekciós fókuszok megkeresésében, valamint olyan molekuláris biológiai eszközök mint a PCR szintén segíthet a diagnózis felállításában<sup>76;84</sup> (bár ezek valódi szerepét még nem tudjuk pontosan meghatározni<sup>72</sup>).

A bakteriális fertőzések teljes megértéséhez fontos ismernünk annak kialakulását is. Ennek jelenleg három módját feltételezzük:

- Direkt kontamináció a beültetett idegen anyagnak megfelelően, vagy annak környezetében a lágy szövetekben,
- Felületes fertőzés mélybe terjedése,
- Vér útján történt fertőződés.

Jelenleg, bár a különböző szervekből eredő bacteriaemia lehet oka a kései infekcióknak (krónikus fekélyek, gyengült szervezetekben mint rheumatoid arthritises betegekben, fogorvosi beavatkozások esetén<sup>85</sup>), ennek valódi szerepe még nem ismert. A felületes fertőzésekből származó fertőzések szintén ismeretlen jelentőséggel rendelkeznek. A direkt kontamináció nagy valószínűséggel az, amely messze a legnagyobb részét kiteszi a protézisek körüli fertőzéseknek. Charnley volt az, aki a szinte elfogadhatatlanul magas infekciós rátája mögött nem a csontcement toxikus hatását feltételezte<sup>86</sup>. Hypotézise szerint ennek a magas infekciós aránynak az oka az

intraoperatív fertőződés kell legyen. Ennek megfelelően a műtői levegő nagyfokú tisztaságára helyezte a hangsúlyt, s a műtőben elhelyezett agar táptalajokon is szignifikánsan csökkent a felnövő baktérium kolóniák száma. Ennek megfelelően a műtétek során tapasztalt fertőzés arány az eredeti 10%-ról 1%-ra csökkent<sup>56,70</sup>.

Mivel a már kialakult protézis körüli fertőzések kezelése kifejezetten nehéz, a preventív módon való fertőzési arány csökkentéseknek hatalmas jelentősége van. A beültetéshez használt csontcementbe kevert antibiotikum koncepciója Buchholzról és Engelbrechttől származik, akik elsőként számoltak be eredményeikről<sup>8</sup>. Az általuk használt gentamicin a mai napig a leggyakrabban használt antibiotikum csontcementhez. Ez a természetben előforduló antibiotikum a *Micromonospora purpurea* baktériumtörzs terméke és immáron több, mint 50 éve használjuk a klinikumban. Mint aminoglycosid típusú antibiotikum, úgynevezett koncentráció-dependens antibakteriális aktivitással rendelkezik<sup>87</sup>. Ez azt jelenti, hogy amennyiben az antibiotikum koncentrációja elég magas, minden arra érzékeny baktérium elpusztul nagyon rövid időn belül. Ennek megfelelően itt csak az antibiotikum koncentrációjától függ a baktérium erradikációja. Ezzel szemben a béta laktám antibiotikumok esetén (pl. penicillin) az adott koncentrációnak megfelelően hosszú ideig fenn kell állnia a baktériumok elpusztításához<sup>87</sup>.

Az antibiotikummal kevert csontcementtel kapcsolatban talált pozitív eredmények ellenére az Egyesült Államokban a mai napig nem engedélyezte az antibiotikummal előre elkevert csontcement forgalmazását a Food and Drug Administration<sup>88</sup>. Az antibiotikum tartalmú csontcement profilaktikus hatásosságát nehéz objektíven megítélni, ezért inkább az irodalomban e témában megjelent jelentősebb, átfogó tanulmányok metaanalízisét citáljuk. Ezeket a 10. Táblázat foglalja össze.

**10. Táblázat Prospektív és retrospektív tanulmányok, melyek összehasonlítják az infekciós prophylaxisként szisztémásan (antibiotikum nélküli csontcement) és a lokálisan adott antibiotikumok (antibiotikumos csontcement) védelmében végzett primér ortopédiai endoprotézis műtétek infekciós arányait**

Betegek száma	Felmérés típusa	Infekciós ráta (%)		Követési idő	Referencia
		Antibiotikumos csontcement	Ab. nélküli csontcement		
667	Retrosp.	0.6	4.1	4-5 év	Thierse 1978 <sup>89</sup>
800	Prosp.	0.0	0.0	2 év	Pfarr 1979 <sup>90</sup>
445	Prosp.	1.1	5.9	3-6 év	Wannske 1979 <sup>91</sup>
1688	Prosp.	0.8	1.9	5 év	Josefsson 1988 <sup>92</sup>
4825	Retrosp.	0.9	0.8	8 év	Espehaug 1997 <sup>93</sup>

Az adatokból kitűnik, hogy az antibiotikus csontcement használata mellett a fertőzések incidenciája csökkent vagy azonos szinten maradt a kontroll csoporthoz viszonyítva.

Tudnunk kell azt is, hogy a lokálisan használt antibiotikum költsége messze alattamarad a szisztémás antibiotikum használatának. Ugyanakkor a kettő kombinált használatáról az irodalomban nincsenek összehasonlító megfelelő esetszámot felsorakoztató tanulmányok.

A csontcementben használt antibiotikum esetén a prolongált alacsony koncentrációban történt antibiotikum kibocsátás valamelyest aggodalomra ad okot, hiszen ha nem megfelelő az antibiotikum koncentrációja, nagyobb lehet a rezisztencia kialakulásának esélye is<sup>94</sup>. Hogy ennek valójában mekkora a klinikai jelentősége az a mai napig kérdéses<sup>95</sup>. Tunney és társai gentamicin rezisztens baktériumokat tudtak kitenyészteni a protézis körüli térből postprotetizációs infekció esetén<sup>96</sup>. Azt is felismerték már, hogy azokban az esetekben, ahol gentamicinnel kevert csontcementet

használtak korábban, nagyobb eséllyel alakul ki olyan fertőzés, melynek okozója gentamicin rezisztens lesz<sup>83</sup>. Ez persze nem kell, hogy egyértelműen azt jelentse, a gentamicin rezisztencia a gentamicinnel kevert csontcement miatt alakult ki. Az a tény, hogy a gentamicin rezisztens baktériumok elsősorban olyan esetekből mutathatóak ki, melyekben gentamicin tartalmú csontcementet használtak egyszerűen úgy is magyarázható, hogy a gentamicin érzékeny törzsek nem éltek túl a kezdeti időben kialakult magas antibiotikum csúcsot, s emiatt nincsenek jelen a revízió során. A helyi gentamicin tehát várhatóan a beültetéskor bekerült baktériumok többségét elpusztítja és ezáltal a helyi baktérium kolóniák kialakulását, valamint a legalattosabb veszélyt jelentő biofilm primer kialakulását megakadályozza. Vannak azonban egyéb hátrányai a helyileg alkalmazott gentamicinnek. Amikor revízió során a csontcementen kis repedések keletkeznek, azon keresztül gentamicin kerülhet a környezetébe, megnehezítve ezáltal a leoltási mintákban a baktériumok tenyésztését<sup>29</sup>. Ugyanakkor persze ezek a kis mikrofraktúrák biztosíthatják a protézis hosszútávú antibiotikus védelmét is.

A csontcementet profilaktikus használata mellett egyre nagyobb számban mint terápiás módszert is használjuk, hiszen a suppurált protézisek kétlépéses revíziói során ma már elengedhetetlenek az antibiotikum tartalmú csontcementből készült spacerek, vagy láncok. Ezen túl kísérletek indultak, melyekben a csontcementbe cytostatikumokat (metotrexát, cisplatin) keverték, s ezeket tumorrezekciót követően mint kuratív komponenst hagyták vissza a tumor helyén. Ez a lokális adjuváns terápia mellett természetesen alkalmazhatunk szisztémás cytostatikus vagy radiotherápiát is, amennyiben szükséges<sup>97</sup>.

Az érvek és az ellenérvek mérlegelését követően konklúzióként is használható azon felmérés eredménye, melyet Heck és mtsai publikáltak. Az Egyesült Államokban 2139 ortopéd sebészt kérdeztek meg és a válaszok alapján a por

konzisztenciájú antibiotikum csontcementhez való keverését szakmai és anyagi tekintetben is hasznosnak találta a sebészek túlnyomó többsége<sup>98</sup>. Saját kísérleteinkből származó eredményeinknek megfelelően a fentiekkel magunk is egyetértünk, de figyelembe ajánljuk venni Lodenkamper állítását, aki 10 éves bakterológiai szemszögből vizsgált periódus áttekintését követően kombinált antibiotikus profilaxist javasolt és felhívja a figyelmet arra, hogy az in vitro adatok in vivo körülmények közé egyértelműen nem ültethetők át<sup>9</sup>.

## A tézis legfontosabb eredményei

A tézis célkitűzéseinek megfelelően megvizsgáltunk különböző csontcement-antibiotikum komplexek -különös tekintettel az Európában és klinikánkon leggyakrabban használt Gentamicin+cement- tárolási és kibocsátási paramétereit in vitro és in vivo körülmények között. A klinikai vizsgálatok elvégzésével a kombinált profilaktikus eljárások hatásosságát, eredményességét és egyes kórjelző faktorok (pl.láz) prediktív értékét határoztuk meg. Ezen kísérletek illetve vizsgálatok újdonságnak értékelhető eredményei:

- 1) Sikerült kidolgozni egy standard, reprodukálható, in vitro vizsgálómódszert, mellyel vizsgáltuk különböző csontcementek és antibiotikumok kioldódási tulajdonságait. Ezen vizsgáló módszer ellentétben más precíziós in vitro detektáló módszerekkel (pl. HPLC, FPIA stb.), nem a koncentrációk csupán számadatokkal jellemzett értékeit adta meg, hanem a „biológiailag aktív” kiáramlott antibiotikum mennyiségére is utalt. Ebben a tekintetben nagyon eltérő eredmények láttak korábban napvilágot. Az eltérések egyik legvalószínűbb oka lehet a vizsgáló módszerek különbözősége és pontatlansága, ezért tulajdonítottunk nagy jelentőséget annak, hogy sikerült kialakítani egy egyszerű, pontos, reprodukálható metodikát.
- 2) Azt találtuk, hogy az általunk használt csontcementből antibakteriális hatással rendelkező antibiotikum áramlik ki, mely exponenciális módon csökken ugyan, de in vitro körülmények között még egy év után is mérhető mennyiségű antibiotikumot bocsát ki.
- 3) A kiáramlásban nem találtunk szignifikáns különbséget a vizsgált különböző típusú csontcementek, antibiotikumok között, azonban szignifikánsan jelentősebb antibiotikum kiáramlást észleltünk az összekeverés módozatát vizsgálva a „házi”,

manuális technikával összekevert antibiotikum-cement komplex esetén, a gyári komplexel összehasonlítva.

- 4) Az in vivo kísérletek során megállapítottuk, hogy a sebváladékban az átlagos antibiotikum mennyiség 24 órán át a terápiás mennyiség felett volt (MIC), de sok esetben ezt még 48 óra után is elérte. Ennek szintjét sokkal inkább az elvezetett sebváladék mértéke szabta meg, mint a testtömeg, ill. a BMI index. Ebből következtethetünk arra is, hogy a protézis körüli mikrokörnyezetben szinte biztosan napokig a MIC-t meghaladó antibiotikum szintek vannak.
- 5) A hosszútávú vizsgálataink igazolták, hogy a revíziók során eltávolított csontcement darabok még „friss”, tört felület nélkül is képesek antibiotikumot kibocsátani magukból évek múltán is, s bármely újonnan képződött törés és „friss” felület képződése esetén az antibiotikum kiáramlás jelentősen megnő, akár az a terápiás szintet is meghaladhatja.
- 6) Képet kaptunk az ortopédiában rutinszerűen transzplantációra használt különböző allogén szövetek antibiotikus abszorpciós és emissziós képességeiről, melyről az irodalomban eddig publikáció nem látott napvilágot.
- 7) A klinikánkon végrehajtott infekció kontroll segítségével pontos képet kaptunk a nálunk előforduló sebfertőzések és mélyinfekciók valódi arányáról, a kórokozók típusáról és azok megoszlásáról. Hazai hasonló adat az ortopédiai nagyüzleti protézis beültetések esetén eddig nem állt rendelkezésre, a nemzetközi adatok pedig az eltérő technikai feltételek miatt nem feltétlenül érvényesek a hazai szakmai környezetben.
  - a. A folyamatos kontrollnak köszönhetően a mélyinfekciók arányát sikerült 1% alá szorítani, s a tudatosan és nem feleslegesen használt antibiotikus terápiának köszönhetően mindezt úgy tettük, hogy közben az antibiotikumokra fordított költségeket nagymértékben redukálni tudtuk.

- b. A klinikai felmérések során azt találtuk, hogy a láz mint a műtéti terület esetleges fertőzésére utaló, régóta felismert figyelmeztető jel az operált betegeink mintegy 35%-ánál fellépett, bár valódi igazolt mélyinfekció csak 2.3%-ban fordult elő. Rövid, 48 óránál rövidebb ideig fennálló lázak esetén, más infekciós jelek jelenléte nélkül tehát az antibiotikumos kezelések nem szükségesek. Fontos az a felismerés is, hogy mélyinfekció jelenléte mellett sem várhatunk minden esetben lázat, tehát annak hiányában is gondolhatunk infekcióra.



## Irodalomjegyzék

1. Bayston, R. and R. D. Milner. 1982. The sustained release of antimicrobial drugs from bone cement. An appraisal of laboratory investigations and their significance. *J Bone Joint Surg Br* 64:460-464.
2. Carlsson, A. K., L. Lidgren, and L. Lindberg. 1977. Prophylactic antibiotics against early and late deep infections after total hip replacements. *Acta Orthop Scand.* 48:405-410.
3. Elson, R. A., A. E. Jephcott, D. B. McGeachie, and D. Verettas. 1977. Antibiotic-loaded acrylic cement. *J Bone Joint Surg Br* 59:200-205.
4. Paradisi, F. and G. Corti. 1992. Which prophylactic regimen for which surgical procedure? *Am J Surg* 164:2S-5S.
5. Magyar T, Árr M, and Ludwig E. 1993. Antibiotikum politika. *Gyógyszereink* 43:277-282.
6. Paál T, Rab F, Oltványi N, and Szepezdi Zs. 1993. Az antibakteriális gyógyszerek magyarországi felhasználásának vizsgálata. *Gyógyszereink* 43:319-322.
7. Hernádi F, Trestyánszky Z, and Fodor E. 1993. Antibiotikumok felhasználása. *Gyógyszerpiac.*
8. Buchholz, H. W. and H. Engelbrecht. 1970. Über die Depotwirkung einiger Antibiotica bei Vermischung mit dem Kunstharz Palacos. *Chirurg* 41:511-515.
9. Lodenkamper, H., U. Lodenkamper, and K. Trompa. 1982. Über die Ausscheidung von Antibiotika aus dem Knochenzement Palacos. *Z.Orthop Ihre Grenzgeb.* 120:801-805.
10. Picknell, B., L. Mizen, and R. Sutherland. 1977. Antibacterial activity of antibiotics in acrylic bone cement. *J Bone Joint Surg Br* 59:302-307.
11. Laky R. The use of polymethyl-methacrylate balls and beads containing Gentamycin for the treatment of chronic posttraumatic osteomyelitis. *Magy.Traumatol.Orthop Helyreallito.Seb.* 22, 25-32. 1983.  
Ref Type: Generic
12. Laky, R, Kocsis, B., Kubatov, M, and Szittyai, B. Model studies of the antibiotic release of gentamycin, tobramycin and cephalotin polymethyl-methacrylate beads in vivo. *Z Exp Chir Transplant Kunstliche Organe* 16, 306-314. 1983.  
Ref Type: Generic
13. Charnley, J. 1960. Anchorage of the femoral head prosthesis of the shaft of the femur. *J Bone Joint Surg Br* 42:28-30.
14. Rimnac, C. M., T. M. Wright, and D. L. McGill. 1986. The effect of centrifugation on the fracture properties of acrylic bone cements. *J Bone Joint Surg Am* 68:281-287.
15. van de, B. H., D. Neut, W. Schenk, J. R. van Horn, H. C. van der Mei, and H. J. Busscher. 2001. Infection of orthopedic implants and the use of antibiotic-loaded bone cements. A review. *Acta Orthop Scand.* 72:557-571.
16. Mjoberg, B. 1986. Loosening of the cemented hip prosthesis. The importance of heat injury. *Acta Orthop Scand.Suppl* 221:1-40.

17. Toksvig-Larsen, S., H. Franzen, and L. Ryd. 1991. Cement interface temperature in hip arthroplasty. *Acta Orthop Scand.* 62:102-105.
18. Bishop, N. E., S. Ferguson, and S. Tepic. 1996. Porosity reduction in bone cement at the cement-stem interface. *J Bone Joint Surg Br* 78:349-356.
19. Biehl, G., J. Harms, and U. Hanser. 1974. Experimentelle Untersuchungen über die Wärmeentwicklung im Knochen bei der Polymerisation von Knochenzement. *Arch.Orthop Unfallchir.* 78:62-69.
20. Baker, A. S. and L. W. Greenham. 1988. Release of gentamicin from acrylic bone cement. Elution and diffusion studies. *J Bone Joint Surg Am* 70:1551-1557.
21. Torholm, C., L. Lidgren, L. Lindberg, and G. Kahlmeter. 1983. Total hip joint arthroplasty with gentamicin-impregnated cement. A clinical study of gentamicin excretion kinetics. *Clin.Orthop*99-106.
22. Wahlig, H., E. Dingeldein, R. Bergmann, and K. Reuss. 1978. The release of gentamicin from polymethylmethacrylate beads. An experimental and pharmacokinetic study. *J Bone Joint Surg Br* 60-B:270-275.
23. Szabó Gy. Mélyfagyasztásos elven működő csontbank szervezése és működési elvei. *Magy.Traumatol.Ortop.Kezseb.Plasztikai.Seb.* 39, 161-165. 1996.  
Ref Type: Generic
24. Szabó Gy. Bone Transplantation:Where do we go from here? *Orthopedics* , 638-639. 2001.  
Ref Type: Generic
25. Losonczy, G. 1993. Ajánlás a fertőzőes manifesztációk nosocomialis jellegének definiálására. *Orv.Hetil.* 134:79-82.
26. Haas, S. S., G. M. Brauer, and G. Dickson. 1975. A characterization of polymethylmethacrylate bone cement. *J Bone Joint Surg Am* 57:380-391.
27. Hill, J., L. Klenerman, S. Trustey, and R. Blowers. 1977. Diffusion of antibiotics from acrylic bone-cement in vitro. *J Bone Joint Surg Br* 59:197-199.
28. Diez-Pena, E., G. Frutos, P. Frutos, and J. M. Barrales-Rienda. 2002. Gentamicin sulphate release from a modified commercial acrylic surgical radiopaque bone cement. I. Influence of the gentamicin concentration on the release process mechanism. *Chem.Pharm.Bull.(Tokyo)* 50:1201-1208.
29. Powles, J. W., R. F. Spencer, and A. M. Lovering. 1998. Gentamicin release from old cement during revision hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 80:607-610.
30. Neut D, van de Belt H, J. R. van Horn, H. C. van der Mei, and H. J. Busscher. 2003. The effect of mixing on gentamicin release from polymethylmethacrylate bone cements. *Acta Orthop.Scand.* 74:670-676.
31. Welch, A. 1978. Antibiotics in acrylic bone cement. In vitro studies. *J Biomed.Mater.Res* 12:679-700.
32. Kendall, R. W., C. P. Duncan, J. A. Smith, and J. H. Ngui-Yen. 1996. Persistence of bacteria on antibiotic loaded acrylic depots. A reason for caution. *Clin.Orthop*273-280.
33. Chang, C. C. and K. Merritt. 1992. Microbial adherence on poly(methyl methacrylate) (PMMA) surfaces. *J Biomed.Mater.Res* 26:197-207.

34. van de, B. H., D. Neut, D. R. Uges, W. Schenk, J. R. van Horn, H. C. van der Mei, and H. J. Busscher. 2000. Surface roughness, porosity and wettability of gentamicin-loaded bone cements and their antibiotic release. *Biomaterials* 21:1981-1987.
35. Brien, W. W., E. A. Salvati, R. Klein, B. Brause, and S. Stern. 1993. Antibiotic impregnated bone cement in total hip arthroplasty. An in vivo comparison of the elution properties of tobramycin and vancomycin. *Clin. Orthop* 242-248.
36. Nijhof, M. W., W. J. Dhert, A. Fleer, H. C. Vogely, and A. J. Verbout. 2000. Prophylaxis of implant-related staphylococcal infections using tobramycin-containing bone cement. *J Biomed.Mater.Res* 52:754-761.
37. Pritchett, J. W. and D. T. Bortel. 1992. Tobramycin-impregnated cement in total hip replacements. *Orthop Rev.* 21:577-579.
38. Overbeck, J. P., S. T. Winckler, R. Meffert, P. Tormala, H. U. Spiegel, and E. Brug. 1995. Penetration of ciprofloxacin into bone: a new bioabsorbable implant. *J Invest Surg* 8:155-162.
39. Nungu, K. S., S. Larsson, L. Wallinder, and S. Holm. 1995. Bone and wound fluid concentrations of cephalosporins. Oral cefadroxil and parenteral cefuroxime compared in 52 patients with a trochanteric fracture. *Acta Orthop Scand.* 66:161-165.
40. A guide to sensitivity testing. Report of the Working Party on Antibiotic Sensitivity Testing of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. 1991. *J Antimicrob. Chemother.* 27 Suppl D:1-50.
41. Hendriks, J. G., D. Neut, J. R. van Horn, H. C. van der Mei, and H. J. Busscher. 2003. The release of gentamicin from acrylic bone cements in a simulated prosthesis-related interfacial gap. *J Biomed.Mater.Res* 64B:1-5.
42. Pritchett, J. W. and D. T. Bortel. 1992. Fever following total hip and knee replacement. *Compl.Orthoped.* 7:253-254.
43. Kenan, S., M. Liebergall, E. Simchen, and S. Porat. 1986. Fever following orthopedic operations in children. *J Pediatr.Orthop* 6:139-142.
44. Caplan ES. 1997. Fever following surgery and nonsurgical trauma. In *Fever. Basic mechanisms and management*. Mackowiak PA, ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp. 375-383.
45. White, J., M. Kelly, and R. Dunsmuir. 1998. C-reactive protein level after total hip and total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 80:909-911.
46. Kustos, T., I. Kustos, F. Kilar, G. Rappai, and B. Kocsis. 2003. Effect of antibiotics on cell surface hydrophobicity of bacteria causing orthopedic wound infections. *Chemotherapy* 49:237-242.
47. Galicier, C. and H. Richet. 1985. A prospective study of postoperative fever in a general surgery department. *Infect.Control* 6:487-490.
48. Garibaldi, R. A., S. Brodine, S. Matsumiya, and M. Coleman. 1985. Evidence for the non-infectious etiology of early postoperative fever. *Infect.Control* 6:273-277.
49. Johnson, D. P. 1993. Infection after knee arthroplasty. Clinical studies of skin hypoxia and wound healing. *Acta Orthop Scand.Suppl* 252:1-48.
50. Härle A. 1989. Häufigkeit von Wundheilungsstörungen (Ergebnisse der DGOT Studie). *Z.Orthop Ihre Grenzgeb.* 127:476-480.

51. Cser, I., J. Kiss, L. Solyom, and G. Perlaky. 1994. Csipőízületi endoprotézisek reoperációi. *Magy.Traumatol.Ortop.Kezseb.Plasztikai.Seb.* 37:201-210.
52. Geönczeöl T, Tallián A, Papp Gy, Vekerdy M, Nagy I, Tari G, and Badó Z. 1995. 19 év alatt implantált 1600 csipőprotézis szövődményei. *Magy.Traumatol.Orthop Helyreallito.Seb.* 38:41-47.
53. Forgon, M., L. Vamhidy, and M. Magdics. 1990. Girdlestone szerinti combfej-resectios arthroplastica a csipőprotézisek infekt szövődményeinek gyógyításában. *Magy.Traumatol.Orthop Helyreallito.Seb.* 33:1-7.
54. Andrews, H. J., G. P. Arden, G. M. Hart, and J. W. Owen. 1981. Deep infection after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 63-B:53-57.
55. Braun, M. 1989. Fünf Jahre Infektionsstatistik an einer Orhopädischen Klinik. Keimspektrum, Resistenzlage, therapeutische Konsequenzen. *Z.Orthop Ihre Grenzgeb.* 127:471-473.
56. Charnley, J. 1972. Postoperative infection after total hip replacement with special reference to air contamination in the operating room. *Clin.Orthop* 87:167-187.
57. Salvati, E. A., R. P. Robinson, S. M. Zeno, B. L. Koslin, B. D. Brause, and P. D. Wilson, Jr. 1982. Infection rates after 3175 total hip and total knee replacements performed with and without a horizontal unidirectional filtered air-flow system. *J Bone Joint Surg Am* 64:525-535.
58. Harle, A. 1989. Die Bedeutung von nosokomialen Infektionen für Patienten und die Solidargemeinschaft. *Z.Orthop Ihre Grenzgeb.* 127:463-466.
59. Gulácsi L, Tatár-Kiss Zs, Szloboda I, Kovács A, Vass L, Lukács-Tóth Gy, Bessenyei L, and Horváth É. 1996. A szövődménymentes gyógyulásért, 4. Kórházi sebfertőzés-surveillance program magyarországi kórházakban, 1992-1994. *Eü.Gazd.Szle.* 34 :248-264.
60. Hunter, G. and D. Dandy. 1977. The natural history of the patient with an infected total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 59:293-297.
61. Berbari, E. F., A. D. Hanssen, M. C. Duffy, J. M. Steckelberg, D. M. Ilstrup, W. S. Harmsen, and D. R. Osmon. 1998. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin.Infect.Dis.* 27:1247-1254.
62. Powers, K. A., M. S. Terpenning, R. A. Voice, and C. A. Kauffman. 1990. Prosthetic joint infections in the elderly. *Am J Med.* 88:9N-13N.
63. Wang, C. J., T. W. Huang, J. W. Wang, and H. S. Chen. 2002. The often poor clinical outcome of infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 17:608-614.
64. Hanssen, A. D. and J. A. Rand. 1999. Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. *Instr.Course Lect.* 48:111-122.
65. Levine, S. E., J. L. Esterhai, Jr., R. B. Heppenstall, J. Calhoun, and J. T. Mader. 1993. Diagnoses and staging. Osteomyelitis and prosthetic joint infections. *Clin.Orthop* 77-86.
66. Bauer, T. W. and J. Schils. 1999. The pathology of total joint arthroplasty.II. Mechanisms of implant failure. *Skeletal Radiol.* 28:483-497.
67. Eisler, T., O. Svensson, C. F. Engstrom, F. P. Reinholt, C. Lundberg, B. Wejkner, A. Schmalholz, and E. Elmstedt. 2001. Ultrasound for diagnosis of infection in revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 16:1010-1017.

68. Widmer, A. F. 2001. New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants. *Clin.Infect.Dis.* 33 Suppl 2:S94-106.
69. Hunter, G. A., R. P. Welsh, H. U. Cameron, and W. H. Bailey. 1979. The results of revision of total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 61-B:419-421.
70. Charnley, J. and N. Eftekhari. 1969. Postoperative infection in total prosthetic replacement arthroplasty of the hip-joint. With special reference to the bacterial content of the air of the operating room. *Br J Surg* 56:641-649.
71. Josefsson, G. and L. Kolmert. 1993. Prophylaxis with systematic antibiotics versus gentamicin bone cement in total hip arthroplasty. A ten-year survey of 1,688 hips. *Clin.Orthop* 210-214.
72. Mariani, B. D. and R. S. Tuan. 1998. Advances in the diagnosis of infection in prosthetic joint implants. *Mol.Med.Today* 4:207-213.
73. Gristina, A. G. and J. W. Costerton. 1985. Bacterial adherence to biomaterials and tissue. The significance of its role in clinical sepsis. *J Bone Joint Surg Am* 67:264-273.
74. Nguyen, L. L., C. L. Nelson, M. Saccente, M. S. Smeltzer, D. L. Wassell, and S. G. McLaren. 2002. Detecting bacterial colonization of implanted orthopaedic devices by ultrasonication. *Clin.Orthop* 29-37.
75. Tunney, M. M., S. Patrick, S. P. Gorman, J. R. Nixon, N. Anderson, R. I. Davis, D. Hanna, and G. Ramage. 1998. Improved detection of infection in hip replacements. A currently underestimated problem. *J Bone Joint Surg Br* 80:568-572.
76. Neut, D., B. H. van de, I. Stokroos, J. R. van Horn, H. C. van der Mei, and H. J. Busscher. 2001. Biomaterial-associated infection of gentamicin-loaded PMMA beads in orthopaedic revision surgery. *J Antimicrob.Chemother.* 47:885-891.
77. Mah, T. F. and G. A. O'Toole. 2001. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends Microbiol.* 9:34-39.
78. Kustos, T., I. Kustos, F. Kilar, G. Rappai, and B. Kocsis. 2003. Effect of antibiotics on cell surface hydrophobicity of bacteria causing orthopedic wound infections. *Chemotherapy* 49:237-242.
79. Costerton, J. W., P. S. Stewart, and E. P. Greenberg. 1999. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 284:1318-1322.
80. Khoury, A. E., K. Lam, B. Ellis, and J. W. Costerton. 1992. Prevention and control of bacterial infections associated with medical devices. *ASAIO J* 38:M174-M178.
81. Tsukayama, D. T., R. Estrada, and R. B. Gustilo. 1996. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am* 78:512-523.
82. Proctor, R. A., B. Kahl, C. von Eiff, P. E. Vaudaux, D. P. Lew, and G. Peters. 1998. Staphylococcal small colony variants have novel mechanisms for antibiotic resistance. *Clin.Infect.Dis.* 27 Suppl 1:S68-S74.
83. Hope, P. G., K. G. Kristinsson, P. Norman, and R. A. Elson. 1989. Deep infection of cemented total hip arthroplasties caused by coagulase-negative staphylococci. *J Bone Joint Surg Br* 71:851-855.
84. Temmerman, O. P., I. C. Heyligers, O. S. Hoekstra, E. F. Comans, and J. C. Roos. 2001. Detection of osteomyelitis using FDG and positron emission tomography. *J Arthroplasty* 16:243-246.

85. LaPorte, D. M., B. J. Waldman, M. A. Mont, and D. S. Hungerford. 1999. Infections associated with dental procedures in total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 81:56-59.
86. Charnley, J. 1964. A sterile-air operating theatre enclosure. *Br J Surg* 51:195-202.
87. Lacy, M. K., D. P. Nicolau, C. H. Nightingale, and R. Quintiliani. 1998. The pharmacodynamics of aminoglycosides. *Clin.Infect.Dis.* 27:23-27.
88. Lawson, K. J., K. E. Marks, J. Brems, and S. Rehm. 1990. Vancomycin vs tobramycin elution from polymethylmethacrylate: an in vitro study. *Orthopedics* 13:521-524.
89. Thierse, L. 1978. Erfahrungen mit Refobacin-Palacos im Hinblick auf die tiefen spatinfektionen nach Hüftlendoperationen. *Z.Orthop Ihre Grenzgeb.* 116:847-852.
90. Pfarr, B. and C. Burri. 1979. Prospektive Studie über den Effekt von Gentamycin Palacos bei 200 Totalprothesen der Hüfte. *Aktuelle Probl.Chir Orthop*207-210.
91. Wannske, M. and H. Tscherne. 1979. Ergebnisse prophylactischer Anwendung von Refobacin-Palacos bei der Implantation von Endoprothesen des Hüftgelenkes in Hannover. *Aktuelle Probl.Chir Orthop*201-205.
92. Josefsson, G., G. Gudmundsson, L. Kolmert, and S. Wijkstrom. 1990. Prophylaxis with systemic antibiotics versus gentamicin bone cement in total hip arthroplasty. A five-year survey of 1688 hips. *Clin.Orthop*173-178.
93. Espehaug, B., L. B. Engesaeter, S. E. Vollset, L. I. Havelin, and N. Langeland. 1997. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty. Review of 10,905 primary cemented total hip replacements reported to the Norwegian arthroplasty register, 1987 to 1995. *J Bone Joint Surg Br* 79:590-595.
94. van de, B. H., D. Neut, J. R. van Horn, H. C. van der Mei, W. Schenk, and H. J. Busscher. 1999. ...or not to treat? *Nat.Med.* 5:358-359.
95. Trippel, S. B. 1986. Antibiotic-impregnated cement in total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 68:1297-1302.
96. Tunney, M. M., G. Ramage, S. Patrick, J. R. Nixon, P. G. Murphy, and S. P. Gorman. 1998. Antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from orthopedic implants following revision hip surgery. *Antimicrob.Agents Chemother.* 42:3002-3005.
97. Passuti, N. and F. Gouin. 2003. Antibiotic-loaded bone cement in orthopedic surgery. *Joint Bone Spine* 70:169-174.
98. Heck, D., A. Rosenberg, M. Schink-Ascani, S. Garbus, and T. Kiewitt. 1995. Use of antibiotic-impregnated cement during hip and knee arthroplasty in the United States. *J Arthroplasty* 10:470-475.

## **Köszönetnyilvánítás**

Ezúton is szeretném kifejezni köszönetemet Programvezetőmnek és klinikai vezetőmnek Prof. Dr. Bellyei Árpád intézetvezető egyetemi tanárnak és Prof. Dr. Kráncz János intézetvezető-helyettes egyetemi tanárnak, hogy felhívták a figyelmemet a klinikusok számára is fontos kutató munka szerepére, elindítottak, mindvégig jó tanácsaikkal és bátorításukkal segítettek a tudományos munka rögös útján való előrehaladásban.

Külön köszönet illeti Témavezetőmet Dr. Szabó György docenst, aki a PhD témám felvezetésében, kidolgozásában nyújtott pótolhatatlan segítséget.

Ugyancsak köszönöm Dr. Kocsis Béla és Dr. Liszt Ferenc docensek értékes segítségét, akik nélkül a mikrobiológiai ill. laboratóriumi munkák elvégzése, értékelése lehetetlen lett volna.

Köszönöm továbbá minden munkatársam segítségét, jobbító szándékú megjegyzését.

## Publikációs lista

### PUBLIKÁCIÓK, IDÉZHETŐ ABSZTRAKTOK:

1. Than P, **Bálint L.**, Kustos T: Ergebnisse der operativen Behandlung bei Scapula saltans und bei Exostosen des Schulterblattes. Orthopädische Praxis 31:439-442 (1995)
2. Than P., **Bálint L.**, Kustos T.: Osteochondroma ritka lokalizációja: a scapula Orvosi Hetilap 136: 2047-2049 (1995)
3. Szabó Gy., **Bálint L.**: Az elülső keresztszalag plasztikája allogén transzplantátummal. Sportorvosi Szemle - 37/3/1996. 163-167.
4. **Bálint L.**: Antibiotikus profilaxis az ortopédiában Zinner Nándor pályamunka 3. Helyezés - 1996.
5. Béla Schmidt, János Kráncz, **Lehel Bálint** : Osteotomien am Vorderfuss durchgeführt mit Laserstrahlen – abstract Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete 135. 1997. A/7 (**Impact faktor: 0,529**)
6. **Bálint L.**, Farkas Cs.: Beszámoló az 1996-os őszi EFORT Travelling Fellowship-ről Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 1997(40)2:171-172.
7. Than P., **Bálint L.**, Málovics I., Bellyei Á., Kráncz J.:Klinikai infekciókontroll alkalmazása az ortopédiai gyakorlatban. Előzetes tanulmány.Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 1998.(41) 2:144-150
8. Mester S., Nyárádi J., **Bálint L.**: Alkar hajlító izmok eredésének leválasztása (Flexor slide műtéteink) Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 1999.(42) 5: 287-293.
9. Than P, **Bálint L.**, Doman I, Szabo Gz: Replacement of the anterior cruciate ligament of the knee with deep frozen bone-tendon-bone allografts. Ann Transplant. 1999;4(3-4):64-7.
10. Vermes Cs, Than P, **Bálint L.**: Kétoldali calcaneus cysta. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet, 2001(44)2:10-21.
11. Domán, Z. Koós, **L. Bálint**: A teniszkönyök miatt végzett műtéti eljárások hosszú távú eredményei klinikánkon Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 2001 (44) 1: 9-14
12. **Bálint L.**, Kráncz J, Domán I:Habituális vállficam miatt végzett műtéti eljárások hosszú távú eredményei klinikánkon Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 2001(44)3:196-200.
13. Koos Z, **Balint L.**, Liszt F, Szabo Gy: In vivo investigation of emission of Gentamicin from bone cement in total hip arthroplasty. J Boin Joint Surgery British Edition 2001 Suppl. 2: 191 **Impact faktor: 1,612**
14. **Balint L.**, Kranicz J, Czipri M: Long term results of more than 700 operatively treated clubfeet J Boin Joint Surgery British Edition 2002; 84-B;Suppl. II.117. **Impact faktor: 1,612**
15. Koos Z, Kranicz J **Balint L.**: Reasons of current adducts after operative treatment of clubfoot by soft tissue release – radiographic analysis J Boin Joint Surgery British Edition 2002; 84-B;Suppl. II.124. **Impact faktor: 1,612**



16. **Bálint L**, Bellyei A, Illes T, Coos Z: One stage operation for dislocated hip in children with cerebral palsy J Boon Joint Surgery British Edition 2002; 84-B;Suppl II.116. **Impact faktor: 1,612**
17. **Bálint L**, Koós Z, Kocsis B, Szabó Gy: Csontcementből történő gentamycin in vitro és in vivo kiáramlásának összehasonlítása. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 2002.(45) Suppl.I.41.
18. **Bálint L**, Lovász Gy, Sang-Hyun Park: Ízületi felszínen létrehozott oszteokondrális defektus gyógyulása. Kontakt stressz hatása a porcregenerációra. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 2002.(45) Suppl.I.5.
19. Koós Z, **Bálint L**, Fónay V: Metallózis hatása az endoprotézisek túlélési idejére –prospektív vizsgálat. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 2002.(45)Suppl.I.36.
20. Lovász Gy, **Bálint L**, Sang-Hyun Park, Bellyei A, James V. Luck Jr: Kísérletes modell kis oszteokondrális defektusok gyógyulásának vizsgálatára az incongruens ízfelszínen. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 2002.(45)Suppl.I.41.
21. **Bálint L**, Szántó Z, Kocsis B, Szabó Gy: Antibiotikum emisszió vizsgálata csontcementből I. (in vitro kísérlet) Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 2002.45.3. 163-170.
22. **Bálint L**, Szántó Z, Kocsis B, Szabó Gy: Csontcementből történő antibiotikum emisszió in vitro vizsgálata II. (Hosszú távú eredmények) Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 2002.45.3. 170-177.
23. Tóth F, Mester S, **Bálint L**, Weninger Cs, Angyal M, Lovász Gy, Nyárády J: A csukló pozicionálása a sajkacsont felvételek készítéséhez Magyar Sebészet 2003;(56):157
24. Tóth F, Mester S, **Bálint L**, Weninger Cs, Angyal M, Nyárády J, Lovász Gy: Positioning of the Wrist for Scaphoid Radiography European Radiology; (közlésre leadva)
25. **dr. Bálint Lehel**, dr. Koós Zoltán, dr. Liszt Ferenc, dr. Kocsis Béla, Farkas Boglárka, dr. Szabó György: Csontcementből történő gentamicin in vivo és in vitro emissziójának összehasonlítása Orvosi Hetilap 2004. (145) 28. 1467-1471
26. **dr. Bálint Lehel**, dr. Koós Zoltán, dr. Liszt Ferenc, dr. Szabó György: Csontcementből történő gentamicin emissio in vivo detektálása nagyízületi protézisét követően Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 2004.47.1. 34-41
27. **Lehel Bálint**, Zoltán Koós, Ferenc Liszt, Gábor Horváth, György Szabó: Detection of gentamycin emission from bone cement in the early postoperative period following cemented total hip arthroplasty Orthopaedics (közlésre elfogadva - **Impakt faktor:0.283**)
28. **Lehel Bálint**, Béla Kocsis, Zoltán Szántó, György Szabó: In vitro measurement of the time-related efficacy of Gentamicin sulphate release from bone cements. Chemotherapy (közlésre elfogadva- **Impakt faktor:1,184**)
29. Kustos, T., **L. Bálint**, P. Than, and T. Bardos. 2004. Comparative study of autograft or allograft in primary anterior cruciate ligament reconstruction. Int Orthop. (SICOT) 2004. 28:290-293 **Impakt faktor:0.542**

30. **Lehel Bálint**, Sang Hyun Park, Árpád Bellyei, James V. Luck Jr., Augusto Sarmiento, György Lovász: Repair of Steps and Gaps in Articular Fracture Models.  
Clinical Orthopaedics and Related Research (közlésre elfogadva) **Impakt faktor:1.357**
31. Koós Z, **Bálint L**, Lovász Gy, Illés T: Kiterjedt metallosis titán tartalmú tumorprotézis mellett  
Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet (közlésre leadva)
32. Koós Z, **Bálint L**, Lovász Gy: Extensive metallosis after constrained titanium alloy megaprosthesis implantation  
Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Cechoslovaca, 2004. Suppl 1. 22.

Impact faktor eredeti közlemények: 3,366

Impact faktor citálható absztraktok: 6,977

Impact faktor összesen: 10,343